Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
Asociația de Algeziologie din România

TERAPIA OPIOIDĂ ÎN DURERERA ONCOLOGICĂ ŞI NONONCOLOGICĂ

Sub redacția:
Ostin C. Mungiu
Victor Cojocaru

Editura „Gr. T. Popa”
U.M.F. Iaşi 2009

LISTA AUTORILOR

1. **Prof. Dr. Ostin C. Mungiu Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, facultatea de Medicină**

2. **Prof. Dr. Corneliu Neamțu Disciplina de Fiziologie U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, Facultatea de Stomatologie**

3. **Prof. Dr. Mircea Pavelescu U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, Disciplina de Farmacodinamie şi Farmacie Clinică, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, Facultatea de Farmacie**

4. **Conf. Dr. Dragoş Pieptu, Disciplina de Chirurgie plastică, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, Facultatea de Medicină**

5. **Şef lucrări Dr. Valentin Bohotin, Disciplina de Neurologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, Facultatea de Medicină**

6. **Şef Lucrări Dr. Irina Jaba, Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, facultatea de Medicină**

7. **Asist. Drd. Bogdan Ionel Tamba, Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, facultatea de Medicină**

8. **Asist Drd. Victor Cojocaru, Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, facultatea de Medicină**

9. **Asist Dr, Cătălina Bohotin, Disciplina de Fiziopatologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iaşi, Facultatea de Stomatologie**

10. **Dr. Liliane Tarau Schmerz-und Palliativzentrum Wiesbaden**

11. **Dr. Farm Robert Ancuceanu Director General Agenția Națională a Medicamentului**

12. **Dr. Bogdan Grigore Consilier Ministerul Sănătății Publice**

1. DUREREA: REPERE FIZIOLOGICE Corneliu Neamțu

1.1. Neuroanatomia durerii fiziologice

1.1.1. Nocieptorii

Existența nociceptorilor a fost şi este încă un domeniu fertil de discuții în fiziologia şi fiziopatologia durerii care încearcă să lămurească controversata problemă a specificității receptorilor algezici. De-a lungul vremii s-au confruntat încă de acum peste 100 de ani cei care susțin că durerii îi sunt proprii receptori specifici monomodali reprezentați de terminațiile nervoase libere (Teoria lui Frey-1894) şi alți cercetători care susțin dimpotrivă, că durerii nu-i poate fi atribuită calitatea de proces senzitiv specific cu receptori specifici si că ea ar reprezenta rezultanta depăşirii unui anumit prag de intensitate la nivelul oricărui tip de receptor determinind sumația lor peste o limită critică la nivelul structurilor centrale.

În prezent problema continuă să fie tratată în continuare ambiguu considerându-se că atât senzațiile obişnuite de tact, presiune, vibrație, temperatură, cât şi cele dureroase (devenite astfel în urma creşterii puternice a intensității senzațiilor de diferite tipuri) ar fi transmise codificat în pachete de potențiale de acțiune, iar în continuare la nivele centrale ale sistemului nervos se decodifică, se analizează şi se convertesc în diferite tipuri de senzații inclusiv cele algezice, în cadrul unui model temporo-spațial.

În acest mod actual de înțelegere, durerea reprezintă o experiență psihologică care se "articulează" în jurul a trei componente fundamentale: senzitivo-discriminativă, motivațională şi cognitivă.

Un stimul nociceptiv determină aparțin unor evenimente fiziologice care se desfăşoară "în cascadă" pentru ca în final să aibă loc o integrare a informațiilor sub formă codificată în funcție de diferite tipuri de durere. Acest proces reprezintă ,în condițiile stimulării dureroase,un real "sistem de alarmă", vital pentru supraviețuire şi impune măsuri imediate de contracarare şi de evitare, de regulă reacții motorii(reacții de retragere, de fugă, etc) .Dacă însă acest mecanism este perturbat (prin prelungire sau intensitate exagerată) semnificația inițială de alarmă devine greu de suportat de către pacient, ea epuizează şi dereglează organismul transformându-se într-un *sindrom dureros* care poate deveni o boală de sine stătătoare dacă se prelungeşte în timp, corespunzând **durerii cronice**.În acest mod durerea, din *prieten,* prin caracterul inițial de alarmă pe care îl avea, devine un *inamic* al homeostaziei şi sănătății , uneori chiar unul redutabil, invalidant şi generator de handicap, nu rareori rebel la orice tratament. Factorul determinant al acestei dureri devenită cronică, este prelungirea duratei ei. Apărută inițial frecvent ca durere acută caracterizată prin nocicepție intensă, ea nu mai dispare, continuă să chinuie bolnavul la nivele diferite de intensitate, iar presistența ei durează cel puțin până la repararea țesutului lezat (Calvino, 2000), fiind adeseori urmarea unei cauze ce acționează un timp îndelungat cum sunt durerile reumatismale, ulcerele varicoase sau leziunile arteritice, oncologice, etc. Multe din astfel de afectări se asociază cu lezarea țesutului nervos periferic sau central.

Respingând teoria specificității receptorilor şi căilor durerii, ar fi greu de explicat rezultatele terapeutice bune obținute prin neuroliza/ secțiunea selectivă chirurgicală a unor zone sau fracturi/fascicule nervoase.

Nociceptorii sunt răspândiți în țesuturi, cei mai frecvenți găsindu-se în piele. Într-un nerv cutanat, de exemplu, aproape 50% din fibrele sensitive sunt funcțional nociceptive şi aparțin fibrelor subtiri A delta şi C, adică acelor tipuri de fibre care transmit durerea specifică cu localizare precisă şi caracter ascuțit- şi respectiv cele care transmit durerea secundară, protopatică, cu o perioadă de latență mai lungă decât prima, cu caracter de arsură, profundă şi difuză.

Aceasta nu înseamnă că fibrele nervoase de tip A groase (cum sunt cele A-beta) nu pot prelua informații nociceptive pe care să le transmită zonelor centrale nervoase integrative.

Un rol important îl joacă micromediul inconjurător al nociceptorului.

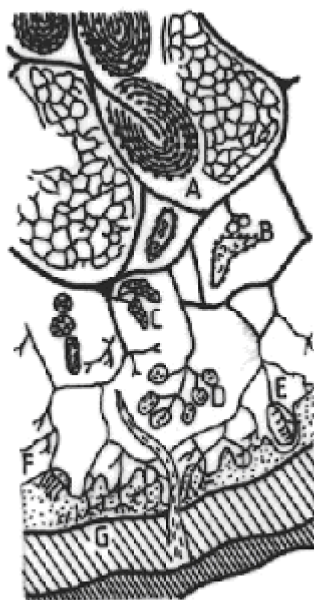


Figura 1 Schemă topografică a distribuției receptorilor sensibilității generale şi dureroase

A-corpusculii Pacini (presiune); B-corpusculii Golgi-Mazzoni (presiune); C-organe terminale Ruffini (căldură); D-terminații Krause (frig); E-corpusculi Meissner (atingere); F-terminații nervoase libere (durere) (după Deligné 1995).

Micromediul înconjurător al nociceptorului este în general format din fibre musculare netede, capilare si singe capilar, fibre simpatice eferente şi un adevărat complex biochimic (care poate cunoaşte modificări patologice). Acest ”microclimat” poate influența excitabilitatea nocicepto-rului prin o mare diversitate de posibile mecanisme. Un fapt important în cercetările privind nociceptorii cutanați (larg răspândiți) a fost descoperirea creşterii descărcărilor din aceştia, direct proporțional cu creşterea temperaturiii pielii. Concluzia sugerată de aceste studii a fost că nociceptorii pot trimite la sistemul nervos central nu numai informații despre faptul că stimulul a depăşit un preag oarecare, ci şi informații privind rata de creştere a intensității (encodarea intensității).

Pragul la care nociceptorii încep să se descarce nu coincide obişnuit cu pragul pentru percepția durerii (la om) şi cu pragul reacției la durere (la animale). În cele mai multe cazuri pragul de durere este mai înalt decât pragul de nociceptor. De ex. pragul percepției durerii poate fi determinat prin parametri ai sistemului nervos central, cum ar fi sumarea temporo-spațială a descărcărilor primare aferente. O importanță deosebită o constituie de asemenea prezența mediatorilor durerii, îndeosebi cei ai durerii inflamatorii.

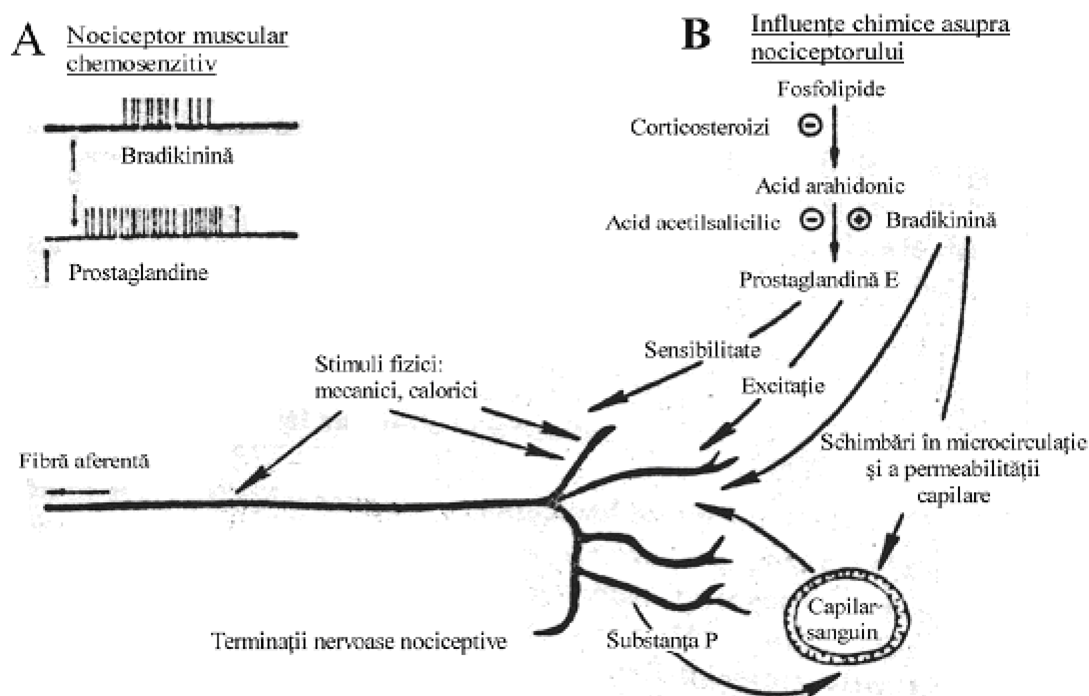


Figura 2: Efectele substanțelor endogene algice asupra nociceptorilor

nociceptor chemosenzitiv al muşchiului scheletic cu fibre aferente C care răspunde la bradikinină în mod facilitat de prezența prostaglandinei E2.

Influențe chimice asupra nociceptorilor (terminații libere) prin substanțe algezice cu eliberare finală de SP (dpă Zimermann 19849.

Existența mecanismelor de control ne amintesc de posibilitatea că informația neuronală nociceptivă să poată fi modulată în sistemul nervos central. O altă explicație pentru discrepanța dintre descărcările nociceptorului şi percepția durerii poate fi dedusă şi din procesele non-depolarizante în fibrele nervoase (cum este transportul axonal) care se poate constitui in transport suplimentar de informații.

Viscerele conțin la rândul lor receptori algogeni care cu multă probabilitate sunt tot terminațiile libere, dar numărul lor este mai redus decât ale celor care declanşează durerea cutanată. La nivelul viscerelor, durerea este determinată de alți stimuli decât cei exteroreceptivi şi anume spasmul intens al peretelui mio-visceral în special în condiții de ischemie, activitate viscerală contractilă normală dar în condiții de irigație insuficientă, formarea şi acumularea substanțelor producătoare de durere, acțiunea stimulilor chimici mai ales la nivelul esofagului şi stomacului, stări inflamatorii şi congestive.

Din punct de vedere al anatomiei funcționale, receptorii sunt acele structuri care operează o primă transformare a energiei de excitație aparținând stimulului, în semnal adecvat biologic, respectiv potențial de acțiune(influx nervos).

În momentul acționării unui excitant(stimulul dureros) .suficient de puternic se va produce o modificare a permeabilității membranei pentru ioni; Na^+ va intra în interiorul fibrei, iar K^+ va ieşi în exterior, dând astfel naştere potențialului de receptor, gradat, cu posibilităţi de sumație. Cîând stimulul dureros este suficient de puternic, *potențialul generator* atinge momentul critic în care se transformă în *potențial de acțiune* modulat în frecvență, propagat"saltator" de-a lungul fibrei nervoase. Potențialul generator este deci forma transformată (convertită) a energiei stimulului refectând fidel parametrii stimului. Acest potențial generator este local, nu se propagă, scăzând rapid cu distanța de la locul producerii.

Potențialul de generator se converteşte în potențial de acțiune în momentul atingerii nivelului critic odată cu creşterea intensității stimulului dureros.

De asemenea, potențialul de acțiune se propagă şi prezintă amplitudinea constantă în timp ce se deplasează de-a lungul fibrei (dupa principiul "tot sau nimic"), deci independent de intensitatea peste prag a stimulului dureros.

Codificarea intensității stimulului este tradusă de receptor sub forma amplitudinii gradate a potențialului receptor (generator).

Intensitatea stimului dureros este convertită în impulsuri nervoase modulate în frecvență, frecvența transmiterii potențialului de acțiune în fibra nervoasă fiind direct proporțională cu amplitudinea potențialului receptor. Atâta timp cât stimulul este aplicat la un nivel efficient, potențialul generator continuă să emită curent local, iar după repolarizarea fibrei, generează din nou potențial de acțiune atâta timp cât persistă potențialul receptor.

Frecvența impulsurilor dureroase aferente în fibrele nervoase este direct proporțională cu magnitudinea potențialului generator numai la valorile mici ale acestuia, în rest fiind porporțională cu logaritmul intesnității stimulului dureros.

Terminațiile centrale aferente ale fibrelor mielinizate fac sinapsă cu neuronii din conul dorsal al măduvii spinarii având terminații, de exemplu, pentru sensibilitatea dureroasă de origine mecanică cu neuronii din lamina,I, II, V, X de aceeaşi parte şi uneori cu neuronii din lamina V din cornul senzitiv posterior al măduvii de partea opusă.

Majoritatea terminațiilor centrale a fibrelor aferente nemielinizate plecate de la nociceptori ajung în substanța gelatinoasă (SG), arie nervoasă cu o structură complexă.

De la straturile I, II şi din substanța gelatinoasă pleacă mai departe fibrele ascendente ale țesuturilor transmisiei durerii spre structurile nervoase centrale superioare.

1.1.2. Căile aferente extranevraxiale ale durerii

În funcție de diametru şi viteză de conducere s-au stabilit următoarele tipuri de fibre algoconductoare:

-fibre mielinice subțiri cu diametrul între 2-5 μ (grupa A-delta şi gamma) cu viteza de conducere 4-30 m/sec. pentru durerea tolerabilă, relativ bine localizată(înțepătură), durere epicritică.

-fibre amielinice subțiri cu diametrul 0,4-1,2 μ(grupa C) care conduc informația cu o viteză foarte scăzută 0,4-2 m/sec, pentru durerea intensă şi difuză, secundară („delayed pain"), epicritică. Acest grup conține fibre algoconductoare şi fibre simpatice post-ganglionare.

Cercetările par să indice că durerea condusă prin fibrele A delta este însoțită de reflexe de apărare cu interfața motorie (de ex. contracții musculare prezente în timpul fugii), vegetativă(tahicardie, midriază, hiperglicemie, hipertermie), în timp ce stimularea fibrelor C determină fenomene ca brancardia, vărsăturile, hipertensiunea.

Fibrele A delta şi C nu sunt exclusiv algoconductoare, dovedindu-se că ele pot conduce şi sensibilitățile tactilă, termică, presională. Fibrele mediatoare ale durerii superficiale sau cutanate de la nivelul trunchiului şi membrelor intră în structura nervilor spinali şi nervilor cranieni, distribuite tegumentelor (dematoame).

Căile aferente extranevraxiale ale durerii profunde sunt mai puternic implicate în transmiterea, modularea şi prelucrarea informațiilor nociceptive ale durerii care în timp îmbracă caracterele durerii profunde.

Impulsurile durerii profunde pleacă de la nivelul structurilor subcutanate (care enumerate în ordinea sensibilității la durere sunt: periostul, capsulele articulare, tendoane, fascii, muşchii) pe calea fibrelor nervoase C, urmând acelaşi drum cu cel al sensibilității dureroase superficiale.

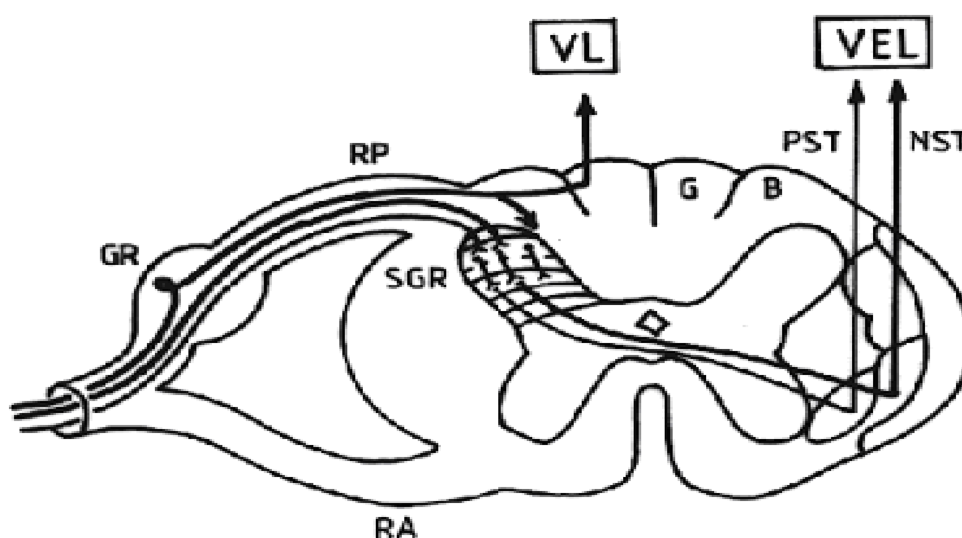


Figura 3: Aferențe senzitive la nivel medular

RA-rădăcina anterioară a nervului rahidian
NR- nervul rahidian
RP- rădăcina posterioară a nervului rahidian
SGR-substanța cenuşie a lui Ronaldo
G-fascicolul lui Goll
B-fascicolul lui Burdach
PST-fascicul paleo-spino-talamic
NST-fascicul neo-spino-talamic
VL-cale lemniscală
VEL- cale extra-lemniscală (după Deligne-Bunodiere, 1990)

Distribuția durerii profunde la nivelul corpului întreg este segmentară fiin formată din unități numite sclerotoame(analoage dermatoamelor de la durerea superficială).

Spre deosebire de durerea superficială, caracterele durerii profunde se deosebesc prin distribuția mai puțin precisă, localizarea relativ variabilă, răspândirea fibrelor nervoase fiind frecvent pluriradiculară şi multisinaptică. Un alt aspect diferențiabil ce caracterizează durerea profundă este faptul că uneori leziunile muşchilor şi viscerelor determină dureri

evocate în regiuni cutanate la distanță cunoscute ca dureri ”referite” tocmai datorită multiplelor interconexiuni sinaptice între neuronii senzitivi somato-viscerali.

Medierea extranevraxială a durerii viscerale are semnificații deasemenea particular importante pentru mecanismele durerii în general si îndeosebi a celei cronice.

Stimulii algogeni obişnuiți pentru durerea cutanată dacă sunt aplicați viscerelor nu produc durere.

Parțial durerile viscerale sunt transmise pe calea fibrelor vegetative dar nu ele sunt cele considerate a fi algomediatoare. Opinia consacrată este ca transmiterea durerilor provenite din structurile somatice profunde şi din vase este mediată de fibrele C, cele care mediază durerea secundară. Aceste fibre nu fac sinapsă în ganglionii vegetativi, ele merg asociate cu cele vegetative, traversează ganglionii vegetativi apoi trec în sistemul periferic efector vegetativ segmento-spinal. Durerea viscerală nefiind mediată de fibre vegetative explică de ce chirurgia simpatică a durerii a fost abandonată şi transferată chirurgiei antialgice intranevraxiale. Rezultatele de care s-a bucurat chirurgia simpatică s-a datorat faptului că odată cu simpatectomia se îmbunătățeşte irigația sanguină (ştiindu-se că o insuficientă circulație este frecvent factor algogen) la care se adaugă şi efectul benefic al secționării fibrelor algoconductoare C care au acelaşi traseu dar nu sunt de aceeaşi natură cu fibrele vegetative.

Prima stație senzitivă algo-integratoare este **cornul dorsal al măduvii spinării**, precedat de un „avanpost” pregătitor reprezentat de **ganglionul spinal**,pentru nervii cranieni structurile omoloage fiind nucleii senzitivi din trunchiul cerebral cu ganglionii sensitivi aferenți.

Axonii neuronilor nociceptivi din ganglionul spinal (neuronul I) reprezentați de fibrele A delta şi C fac sinapsă cu neuronul II pe calea sensibilitățlor algezice la nivelul **substanțe**i **gelatinoase Rolando** formată din structurlie Rexed în număr de zece, dintre care şase se află în cornul posterior.

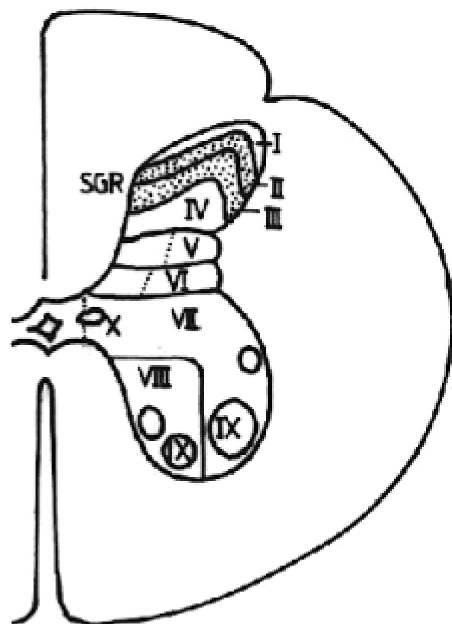


Figura 4: Straturile Rexed la nivelul secțiunii medio-lombare

I-IV: straturi (lamine) corn dorsal

I: zona marginală Weldeyer
II-III: SGR substanța gelatinoasă Rolando
IV-VI: straturi profunde cu neuroni de transmitere (origine straturi spino-talamice)

Straturile 2 şi 3 Rexed corespund substanței gelatinoase Rolando (SGR) şi împreună cu straturile 5 şi 6 joacă un rol fundamental în integrarea şi transmisia influențelor algogene.Trebuie remarcate de asemenea straturile 4,5,6 ca fiind locul de proiecție a unor numeroase fibre descendente cu origine în structurile nervoase superioare, mai ales din substanța reticulară, care exercită un rol modulator important asupra amplitudinii mesajelor aferente nociceptive ce pleaca din neuronul cornului posterior spre etajele superioare.

Peste 50% din neuronii 1 şi 2 Rexed sunt activați exclusiv de stimuli nociceptivi termici şi mecanici prin intermediul fibrelor A delta şi C plecate din câmpuri cutanate.

De la nivelul cornului posterior, sensibilitatea tactilă(protopatică şi epicritică), kinestezică, interoceptivă, dar şi termoalgezică, este condusă pe căi specifice lemniscale şi respective extralemniscale spre marea stație senzitivă **talamică.**

Fibrele ascendente extralemniscale se grupează în Fascicolul Spino-reticular-talamic(paleospinotalamic) şi Fascicolul neo-spinotalamic.

Fascicolul paleo-spinotalamic pleacă din straturile 1,2,3,4,5 Rexed fiind format din fibre A delta şi C ce fac numeroase sinapse cu neuronii substanței reticulate.

Organizarea multietajată şi multisinaptică a acestui ultim fascicol este astfel extrem de difuză, imprecisa, contribuind la caracterul dezagreabil al durerii şi având rol mai mult în realizarea ascendentă a reflexelor de apărare. Conexiunile realizate de tractul paleo-spino-talamic sunt cu nuclei ai trunchiului cerebral, talamusului, hipotalamusului şi ai sistemului limbic, iar prin ele se realizează manifestările vegetative şi colateral afectivo-emoționale ale comportamentului la durere(paloare, roşeață, modificări cardio-respiratorii).

Cel de-al doilea tract reprezentativ ca număr de fibre şi funcții este alături de Tractul paleo--spinotalamic (PST) descris mai sus, Tractul Neo-spino-talamic(NST).

La om, originea NST se găseşte în neuronii din substanța gelatinoasă a lui Rolando(SGR), prezenți în cea mai mare parte(cea mai mare densitate) în laminele Rexed 1,2,4,5 şi chiar mai profound în laminele 6-8 Rexed. Fibrele, după un scurt traiect intracornual încrucişează linia mediană la nivelul comisurii anterioare şi trec în partea opusă în cuadrantul ventro-lateral unde se organizează ca tract spino-talamic.

Acesta este format din fibre A gamma şi A delta, realizează pe traseu puține sinapse(oligosinaptic); cu puține colaterale dar este bine organizat somatotopic; spațial şi funcțional.

1.1.3. Centrii trunchiului cerebral de analiză-integrare-modulare a sensibilității dureroase

Tracturile algo-conductoare plecate din structurile de releu ale cornului dorsal parcurg trunchiul cerebral în drumul lor spre locurile de proiecție talamică, unele numai trecând, altele realizând conexiuni sinaptice cu nuclei trunchiului cerebral. Numărul de fibre din tractul spinotalamic ce vor părăsi trunchiul cerebral va scădea întrucât unele fibre finalizează în nuclei trunchiului la diferite nivele în substanța retriculată, în nucleul formației retriculate, etc., structuri dintre care unele sunt de importanță deosebită pentru prelucrarea mesajelor algezice.

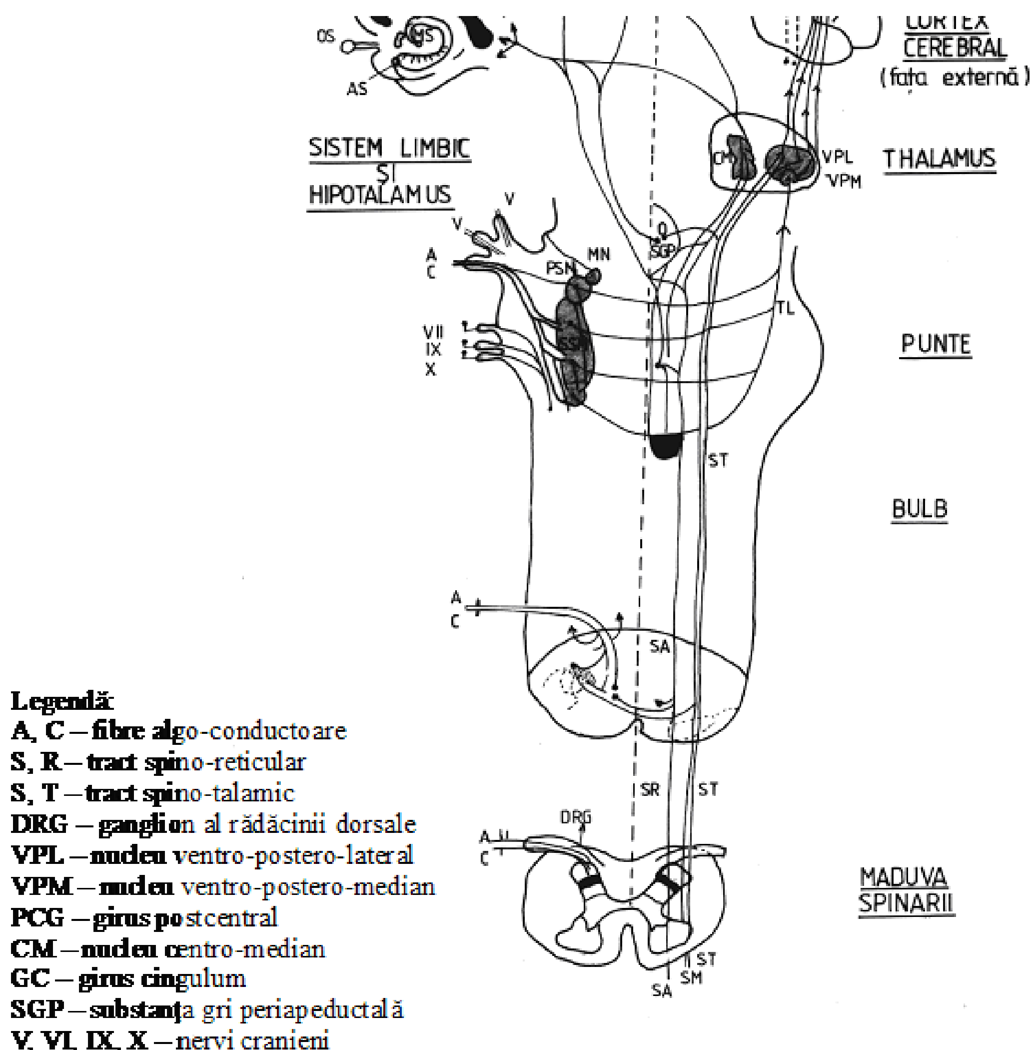


Figura 5: traseul căilor conductoare intranevraxiale spre zonele de proiecţie senzitivo-senzoriale şi conexiunile cu ariile asociative (după Arnaoud-Carr, 1989)

Astfel în **Bulbul rahidian** nucleii de releu cu roluri în integrarea durerii sunt:
Nucleul Magnus al rafeului(NMR)
Nucleul tractului solitar(NTS)
Nucleul reticulat lateral(NRL)

1.1.4. Centrii diencefalici de analiză-integrare-modulare a durerii

Diencefalul are un rol crucial în procesarea influxurilor nocicptive medulare precum şi a celor care sosec din extremitatea cefalică.

Talamusul numit şi *marea staţie senzitivă cerebrală* reprezintă o adevărată arie de întâlnire a informaţiilor somatice exteroceptive , proprioceptive şi senzoriale (cu excepţia sensibilităţii olfactive) non-algezice şi algezice, dar în acelaşi timp şi un *centru de integrare şi analiză* a acestora, încât influxurile post-talamice neuro-informaţionale poartă o puernică amprentă a prelucrării mesajelor şi distribuţiei direcţionate topografic şi funcţional spre

structurile nervoase superioare corticale. Distribuția topografică în talamus a sensibilității senzitive şi a durerii corporale prefigurează în mare măsură în mod analog proiecția corticală (*homunculus senzitiv*).

După unii cercetători durerea visceroceptivă ar ajunge şi ea în talamus după ce realizează în prealabil un releu sinapic în hipotalamus.

Nucleii talamici de releu , care au puternice responsabilități în mecanismul transmiterii durerii,sunt în principal: Grupul de nuclei ventro postero-laterali **(VPL),** complexul intralaminar talamic (în mod deosebit nucleul central mediu şi nucleul parafascicular) şi grupul ventro-poste ro-median (**VPM).**

VPL primeşte aferențe de la lemniscusul medial şi tractul spino-talamic şi trimite eferente girusului parietal post-central (ariile 3, 1, 2) iar **VPM** primeşte aferențe de la lemniscul trigeminal ce vehiculează impulsuri ale sensibilității feței şi capului şi de la glosofaringian, trimițând eferențe spre ariile corticale 3, 1, 2 şi 43(Brodman).

La nivelul VPL există deja o anumită organizare somatotopică, segmentele corporale caudale fiind reprezentate lateral, cele rostrale mai medial, iar fața ocupă cea mai mare parte în VPM, organele mai importante având proiecția cea mai mare, această ordonare spațială fiind menținută şi în proiecțiile talamo-corticale din girusul post-central. De asemenea tot din datele clasice se ştie că în talamus există o dublă reprezentare a sistemelor algomediatoare, majoritatea fiind controlaterale şi un număr mai redus ipsilaterale.

Hipotalamusul participă într-o anumită măsură la modelarea durerii prin componenta arcuată (hipotalamus arcuat (HA)) de la care pleacă fibre nervoase ce se conectează la SGP, stimularea arcuată generând analgezie prin intermediul sistemului inhibitor descendent opiatergic.

Hipotalamusul arcuat este conectat la locus coeruleus din punte prin fibre ce pot transporta fluxuri inhibitorii pentru acțiunile nociceptive ale acestuia din urmă mai ales în condițiile stimulării concomitente şi a nucleului dorsal al rafeului. De asemenea s-a pus în evidență un nou circuit inhibitor (antinociceptiv) hipotalamic care pleacă din hipotalamusul lateral ce este activat de proiecții spino-hipotalamice nociceptive.

Procesarea corticală a durerii

Inflexiunile nervoase ale sensibilității dureroase ajung după prelucrări şi integrări la nivelul stațiilor finale unde au loc procesări şi decodificări terminale având ca rezultat percepția durerii cu resimțirea caracterului ei, trăirea şi personalizarea comportamentului dureros, coloritul afectiv-emoțional şi decizii conştiente de înlăturare a stării de profound discomfort generat de stimularea agenților nociceptivi. Primele structuri corticale de proiecție întâlnite de fluxurile informaționale algoconductoare sunt cele *paleocorticale* reprezentate de: *cortexul prefrontal, cortexul parietal inferior, cortexul cingulat, amigdala şi hipocampul.*

SISTEME DE CONTROL ALE DURERII

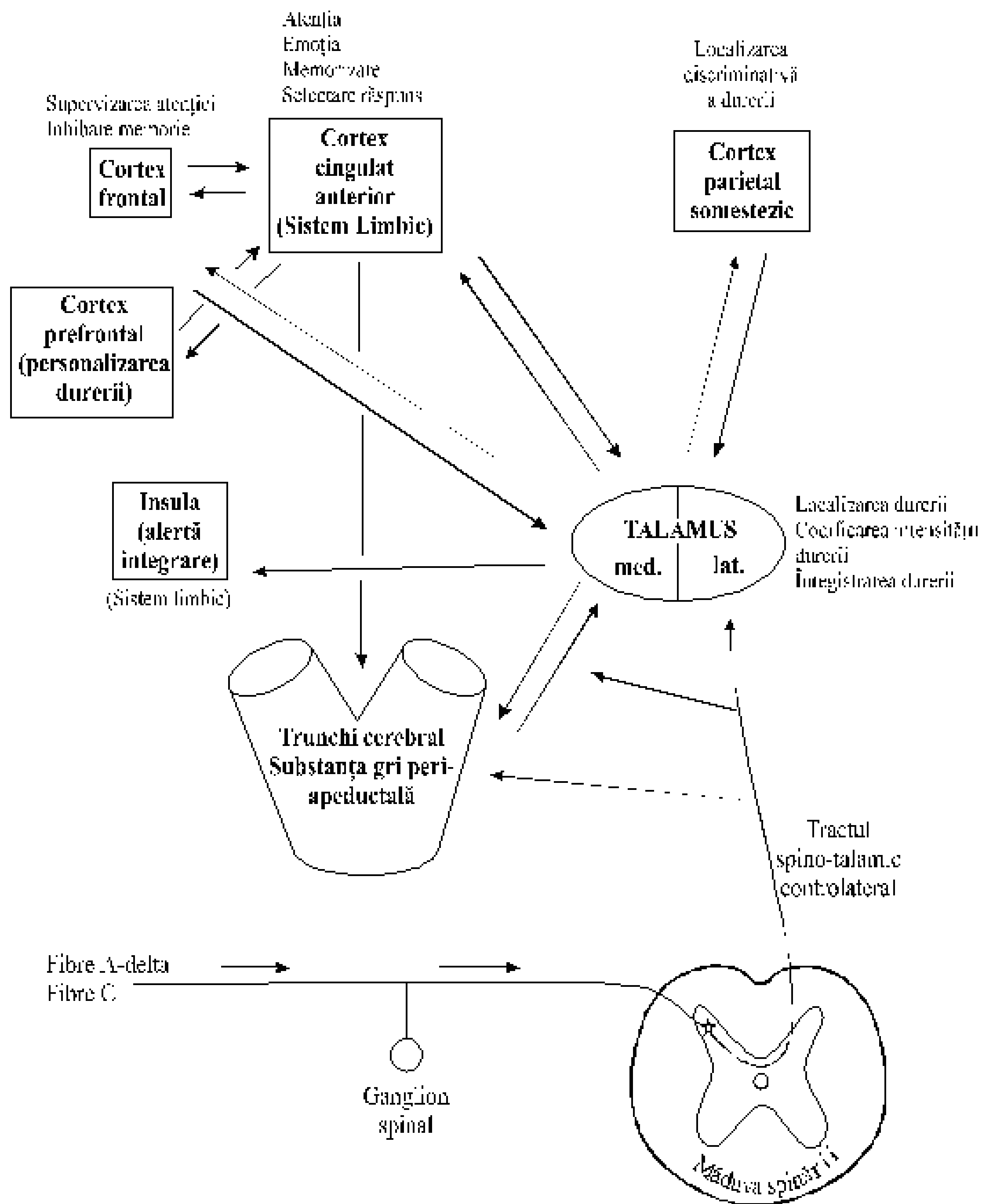


Figura 6: principalele componente anatomice ale reţelei neuromatrixului durerii şi semnificaţia lor (Jones, 1997).

Răspunsurile prefrontale participă la sistemul de planificare anticipativă a comportamentului şi atenţiei în timpul durerii.

Se discută existenţa unor reţele cerebrale care răspund de *atenţie* în general: unul posterior responsabil de orientarea automată şi sistemul anterior responsabil de atenţia focalizată, reţele monitorizate de sistemul prefrontal de supervizare.

Este aproape sigur de asemenea că întreaga arie 24 Brodman (cortexul cingulat anterior) controlează durerea clinică fiind implicată în realizarea tabloului comportamental reactive caracteristic durerii.

Cortexul cingulat, hipocampul şi nucleul arcuat ca importante componente paleocorticale contribuie la construirea comportamentului de atenţie, emoţional-afectiv, de memorizare şi de selectare a răspunsului într-o conexiune strânsă cu nuclei talamici mediali şi substanţa gri peripeductală cu rol în modularea inhibitorie.

Insula primeşte aferenţe nociceptive de la nuclei talamici posteriori activaţi pe cale spino-talamică şi trimite proiecţii în cortexul amigdalian şi peri-diencefalic, fiind o zonă strategică (se pare cea mai semnificativă) de integrare a informaţiilor de coloratură afectivă şi reactivă generate de durere fiind inclusă în acelaşi timp în circuitele legate de evitarea stării de frică.

Alături de insulă, la structurarea comportamentului la durere mai participă şi alte arii din Paleocortex (sistemul limbic) şi anume *Amigdala, Hipocampul şi Nucleul Accumbens.*

Astfel extirparea amigdalei duce la pierderea senzaţiei de pericol şi din această cauză animalul nu reacţionează adecvat în astfel de situaţii, implicit la stimularea cu agenţi algogeni, animalul demonstrând un comportament ce include pierderea inhibiţiei de frică.

Hipocampul pare de asemenea conectat la comportamentul durerii indirect prin participarea lui în procesele de consolidare a memoriei de lungă durată, lezarea lui determinând pierderea semnificaţiilor contextului în care a acţionat stimulul dureros şi deci crearea de probeme în încercarea de prevenire şi rezolvare a situaţiilor periculoase.

Există în acest domeniu încă foarte multe necunoscute, multe bănuieli şi puţine certitudini (ca de ex. creşterea răspunsurilor hipocampice numai în durerea medie exclusiv), lămuririle având şanse să crească utilizându-se tehnica tomografiei computerizată cu pozitroni în urmărirea arhivării şi dezarhivării zonelor (centrelor) în funcţie de fidelizarea debitului cerebral local.

1.2. Neurochimia transmisiei durerii

Durerea antrenează odată ce este declanşată, sisteme complexe de modulare a acesteia în aşa fel încât percepţia durerii sublimată în conştientizarea ei acută, reflectă în final nu atât caracteristicile nociceptive primare obiectivabile mai mult sau mai puţin prin evaluări instrumentale, cât un profil de interpretare ce poate merge de la o suferinţă mult exagerată până chiar la plăcere (!).

Procesul de neurotransmisie al sensibilităţii nociceptive convertit în durere la nivelul etajelor analitico-integrative cerebrale este permanent dublat de cel al neuormodulării, în ambele, comunicarea extra- şi intranevraxială (ascendentă - descendentă) realizându-se prin neuro-transmiţători şi neuromodulatori, unii deveniţi deja clasici, iar alţii mai având încă nevoie de studii lămuritoare suplimentare.

Rezultanta finală, ca durere trăită şi nu numai simţită, se va deosebi de nocicepţia iniţială (spinală) primitivă printr-un travaliu de elaborare ce are loc în structurile supramedulare, unde va fi descifrată, analizată, integrată, inhibată, uneori chiar stimulată de bucle neurospecifice, cu alte cuvinte, modulată, interpretată şi personalizată.

Dacă în neurotransmisia durerii speciile de mediatori sinaptici implicaţi sunt relativ puţine (transmiţători, co-transmiţători) cele care participă la neuromodulare (modulatori, co-

modulatori) cunosc un număr consistent de reprezentanți care se inter-relaționează în sisteme feed-back şi feed-before uneori derutante.

Astfel, pe căile anatomice transmițătoare, un rol dovedit determinant îl au substanța P (SP), Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Aminoacizi excitatori (AAE), Bradikinina (BK), neurokininele (NK), Prostaglandinele (PG), Purinele şi alte neurosubstanțe cu rol ambivalent (neurotransmițător /neuromodulator) sau incert.

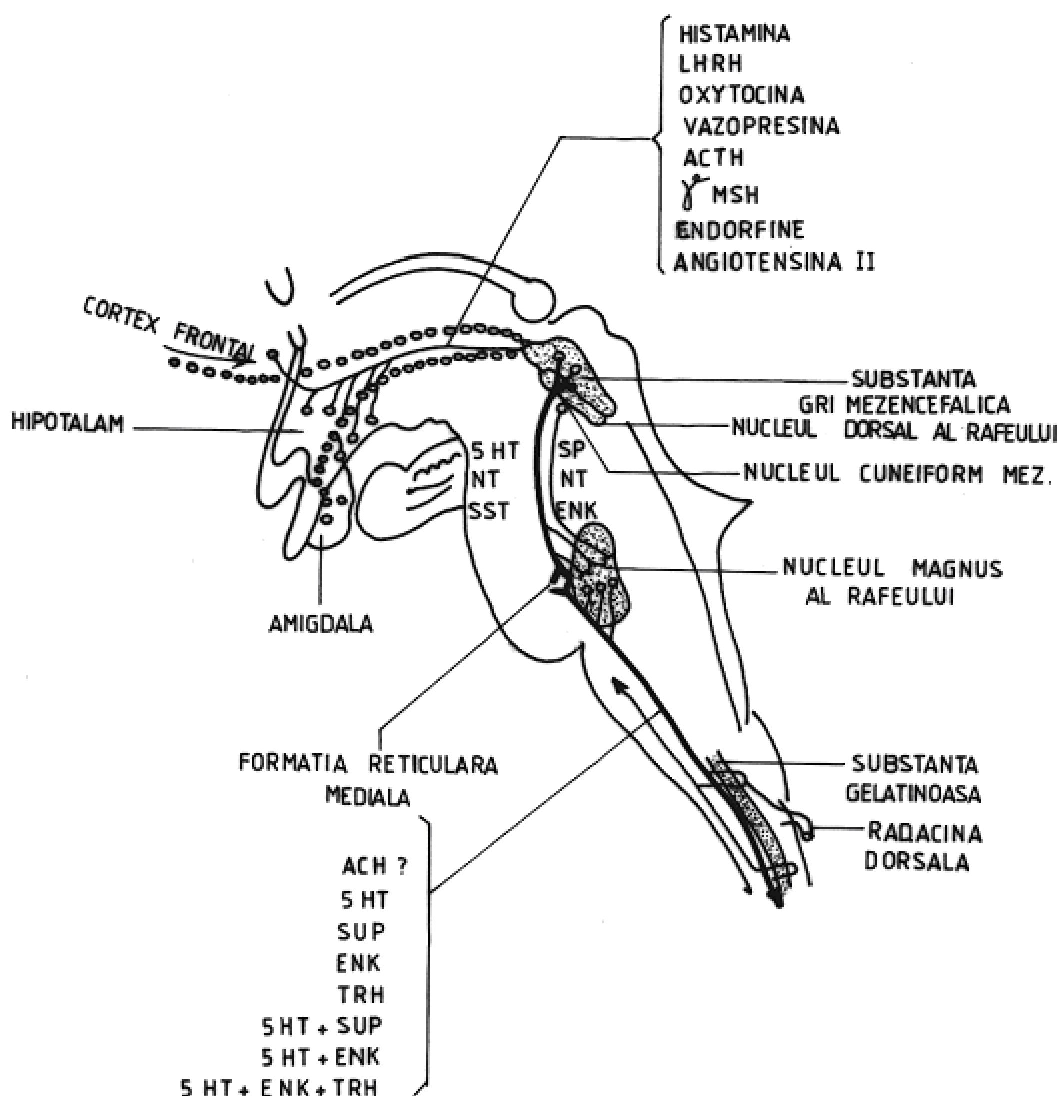


Figura 7: Sistemul descendent de control al durerii (structuri anatomice, mediatori, modulatori) (după Neuwenhuis, 1985)

Ne vom referi în rândurile ce urmează, în principal la rolurile jucate de SP, CGRP şi AAE în neurotransmisia durerii.

Substanța P (11 aminoacizi), primul neuromediator găsit a fi implicat în transmiterea sensibilității dureroase, intervine în primul rând la nivelul teritoriului presinaptic al neuronului II din cornul posterior medular. Sintetizată în principal în pericarionul neuronilor ganglionului rădăcinii dorsale (GRD) este transportată axonal spre terminațiile acestora în

măduva spinării. La capătul axonilor plecați din neuronii GRD şi care ajung în substanța gelatinoasă (SG) se găseşte de 30 de ori mai multă SP decât în rădăcina ventrală, tot aici semnalându-se şi prezența opioidelor endogene (Enkefaline - ENK) ca şi o abundentă populație de receptori morfinici.

Un alt neurotransmițător important este **Peptidul înrudit cu Calcitonina (CGRP)** care se eliberază îndeosebi în condițiile stimulării nociceptive şi a excitării prelungite a neuronilor din cornul dorsal.

Administrarea sau stimularea eliberării CGRP în neuronii măduvii spinării cresc în manieră doz-dependentă răspunsurile **receptorilor NMDA şi AMPA** (Acidul aminopropionic), receptori a căror participare în mecanismul durerii inflamatorii este cunoscut. Acest fapt amplifică excitabilitatea neuronilor măduvii spinării inițializată mai ales de inflamație, dar şi în neuropatiile neurogene deschizându-se calea unui proces autoîntreținut.

Eliberarea de CGRP în neuronii nociceptivi din ganglionul spinal este dependentă de prezența la nivelul membrabnei neuronale a canalelor proton-sensibile care la rândul lor pot fi sensibilizate de către prostaglandine (PGE_2).

Animalele de experiență cărora le lipseşte gena responsabilă de sinteza CGRP (de exemplu şoarecii Knock-out) nu dezvoltă starea de hiperalgezie în condițiile inducerii unui proces inflamator (studii efectuate în artrite). Mai mult, pragul sensibilității dureroase creşte, determinând o stare de hipoalgezie comparativ cu animalul indemn.

O clasă importantă de neurotransmițători ai durerii o reprezintă **Aminoacizii excitatori (AAE)**, a căror studiere constituie una din direcțiile strategice de vârf privind mecanismele conducerii infromației dureroase, mai ale la nivel central. Dintre aceştia se disting Acidul Glutamic, Acidul Aspartic, Acidul Kainic (KA) şi Acidul alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionic(AMPA), prezenți la terminațiile fibrelor aferente subțiri şi groase şi care determină după eliberarea sinaptică activarea receptorilor corespunzători (AAE) de pe neuronii nociceptivi postsinaptici ai cornului posterior.

Studii numeroase şi intense s-au ocupat de receptorii AAE cu rol în algoconducție. Ei au fost clasificați după mecanismul de transducere în Receptori Ionotropici şi Receptori Metabotropici şi se află în număr apreciabil post-sinaptic pe neuronii nociceptivi medulari.

Receptori ionotropici asociați unui canal cationic sunt în funcție de liganzii agonişti specifici, fie receptori NMDA, fie receptori non-NMDA (receptori AMPA şi receptori Kainat-KA).

Glutamatul este considerat neurotransmițătorul excitator principal, acționând de fapt asupra a cel puțin patru categorii de receptori, dintre care cel mai studiat este receptorul NMDA sus menționat, numit astfel după agonistul specific (glutamatul agonist natural este nespecific, cuplându-se cu toți cei patru receptori - 3 receptori ionotropici şi 1 receptor metabotropic).

Glutamatul este prezent în fibrele nervoase care provin din periferie fiind alături de substanța P în 90% dintre aceste fibre .

Cuplarea receptorilor ionotropici cu glutamatul, aspartatul, acidul propionic, acidul kainic precum şi cu agoniştii acestora, declanşează curenți voltaj-independenți generați de deplasarea ionilor de Na^+, K^+, Ca^+.

Prin participarea calciului ca mesager secund la foarte multe procese celulare, acțiunile acestor receptori sunt largi şi variate. Participarea şi cooperarea mesagerilor secunzi şi terțiari pun în acțiune mecanisme extrem de sofisticate, linii de activități funcționale sinaptice şi lanțuri neuronale, de la joncțiuni neuro-musculare până la înalte funcții ale sistemului nervos central.

Se ştie în general că mecanismele implicate în desfăşurarea şi controlul unui fenomen sunt cu atât mai riscante pentru sistemul respectiv, cu cât sunt mai complex organizate,adevăr de la care nu se abat nici fenomenele complexe de procesare ale durerii.

Procesele de informare-asociere-stocare-integrare-utilizare şi în ultimă instanță de decizie motorie ce au loc în sistemul nervos folosesc mecanisme neuronale pentru care există domenii de siguranță extrem de înguste ale bunei lor funcționări. Un dezechilibru într-un punct cheie a acestor procese poate duce la distrugerea neuronilor implicați şi anularea circuitelor şi funcțiilor aferente.

2. DUREREA – REPERE FIZIOPATOLOGICE Cătălina Bohotin, Valentin Bohotin

Din punct de vedere biologic, durerea se clasifică în fiziologică şi patologică. Dacă durerea fiziologică reprezintă o senzație trecătoare ca răspuns la acțiunea unor factori de o intensitate suficientă pentru a pune în pericol integritatea tisulară, durerea patologică este provocată de leziuni directe ale sistemului nervos central şi nemijlocit inițiată din sistemul nervos nociceptiv.

Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate în durerea patologică permit un managment corect al acesteia deci creşterea şansei de succes terapeutic. Plecând de la principalele procese ale nociceptiei (transducția, transmisia, percepția, modularea) vom prezenta modificări fiziopatologice implicate în apariția durerii patologice şi posibilitățile de modulării farmacologice ale acesteia.

2.1. Transducția

Prin transducție se asigură conversia informației mecanice, chimice sau termice în activitate electrică (**impuls nervos**) care are drept scop depolarizarea neuronală şi generarea **potențial de acțiune.**

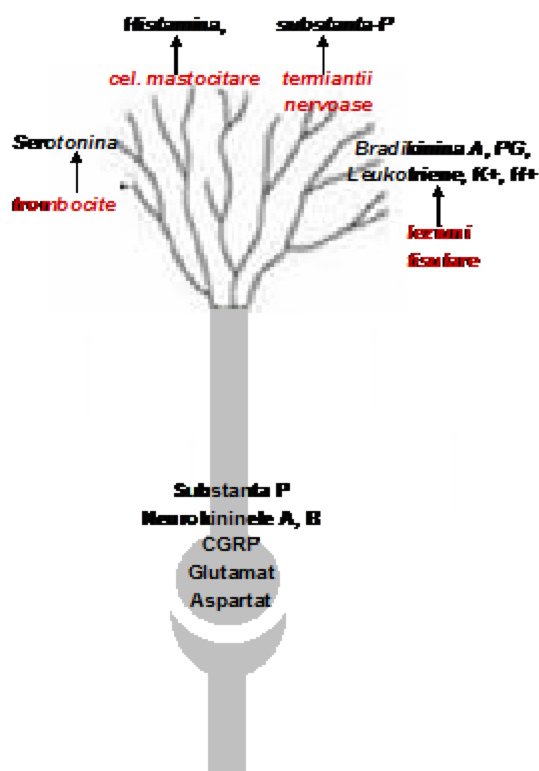


Figura 8. Principalii mediatori ai durerii şi sursele lor

Eliberarea mediatori chimici implicați în declanşarea durerii poate avea mai multe surse:

-leziunile tisulare – se asociază cu creşteri ale acidului lactic şi alți acizi organici, ATP, ADP, ioni de potasiu.

-neuronii periferici - eliberează CGRP (peptidul înrudit cu gena calcitoninei), eicosanoide, noradrenalină, tahikinine (substanță P, neurokinine A,B),

-imunocite – produc citokine (IL-1, IL-6, INFγ) eicosanoide, histamină, NO, serotonină,

-celulele endoteliale – eliberează ADP, eicosanoide, kinine, PAF, serotonină.

Acest sistem complex şi eterogen de mediatori implicați în procesele algice a fost denumit "supă periferică" sau "supă inflamatoare".

Bradikinina - este un mediator puternic cu proprietăți hiperalgezice, care se formează sub acțiunea kalikreinelor din alfa 2 globulinelor plasmatice. Bradikinina acționează pe receptorii B1 şi B2 determinând creşterea permeabilității vasculare, contracția musculaturii netede, marginația leucocitară, produce hiperalgezie, favorizează secreția ionilor de clor.

Bradikinina intervine în mediația durerii atât central dar mai ales periferic prin intermediul receptorului B1.

Substanța P - stimulează receptorii durerii (NK) implicați în răspunsul inflamator tisular. Este mediatorul principal al fibrelor C şi secundar al fibrelor A. Ajunge în plasma ca urmare a creşterii permeabilității. Contribuie la eliberarea de prostaglandine.

Prostaglandine - substanțe chimice care cresc sensibilitatea nociceptorilor prin amplificarea efectelor bradikininei. Acționează atât central cât şi periferic.

Histamina – este prezentă în toate celulele fiind eliberată în cantităţi importante în reacţiile alergice/inflamatorii.

Nociceptorii sunt formaţiuni nervoase, reprezentate de terminaţiile nervoase dendritice ale neuronilor senzitivi primari fiind răspândiţi în toate ţesuturile, cu excepţia ţesuturilor osos, hepatic, splenic, renal şi cerebral. Nociceptorii pot fi: somatici superficiali (piele, ţesut celular sucutanat) şi din straturile profunde şi somatici viscerali.

Prin cuplarea mediatorilor chimici cu nociceptorii se declanşează transmisia impulsului nervos. Transformarea informaţiei primite în impuls electric se realizează astfel: membrana receptorilor este caracterizata de o permeabilitate selectiva care face ca în repaus, între interiorul şi exteriorul celulei sa existe o diferenţa de concentraţie ionica. Acesta diferenţă a concentratei de ioni între interiorul şi exteriorul celulei produce o diferenţa de potenţial electric numit "potenţial de repaus". În momentul activării unui receptor de către un stimulul specific, pompele ionice se "deschid" şi ionii trec prin membrana celulei producând modificarea potenţialului electric al membranei pana la atingerea unui nivel-prag. Atingerea pragului declanşează propagarea potenţialului electric prin fibra nervoasa conectata cu receptorul.

Aspecte patologice: modificările nociceptorilor care se pot asociate cu tulburări ale percepţiei dureroase sunt:

Sensibilizarea - creşterea numărului de receptori la suprafaţa membranei amplifică răspunsul nociceptorilor la mediatorii durerii. Clinic se asociază cu hiperalgezia definită ca o stare de sensibilitate modificată, caracterizată printr-o scădere a pragului dureros, o creştere a sensibilităţii faţă de stimuli subliminari şi adesea prin durere spontană. Reprezintă un răspuns dureros excesiv faţă de un stimul, care în mod normal nu produce durere.

Desensibilizarea - inactivarea receptorilor prin endocitoza receptorilor fixaţi la ligandul specific şi hidroliza în lizozomi sau prin modificarea morfologiei receptorului după ce se fixează receptorul şi ligandului determină apariţia analgeziei sau hipolageziei. Analgezia reprezintă întreruperea transmiterii impulsului dureros şi a altor tipuri de sensibilitate. Se caracterizează prin abolirea sau scăderea sensibilităţii la durerea exteroceptivă (arsuri, înţepături, tăieturi, degerături), în timp ce sensibilitatea la durerea interoceptivă este conservată (distensie, spasm, ischemie şi tracţiunea organelor interne).

Modificarea potenţialului prag - pragul de excitabilitate al nociceptorilor este influenţat de factori locali (mediatorii eliberaţi la nivelul terminaţiilor nervoase) sau de la distanta (sistemul nervos central - de ex., memoria durerii). Astfel, de exemplu prostaglandinele coboară pragul nociceptiv şi sensibilizează neuronii la acţiunile altor mediatori: ATP, serotonină, ioni de $K+$, determinând hiperalgezia în timp ce gabapentinul creste pragul la durere fiind utilizat ca analgezic.

Modificarea transcripţiei genetice - determină sensibilizare electrica pe termen lung. De exemplu COX-2 se poate produce prin transcripţie genetica a factorului NFKB consecutiv stimulării nociceptive; COX-2 are un rol important în durerea neuropată**.**

2.1.Transmisia

Reprezintă transmiterea impulsului nervos din periferie la centri nervoşi superiori şi cuprinde trei relee

Ganglionul spinal (primul neuron) Semnalele receptate în periferie sunt trimise prin intermediul fibrelor A şi C, are au corpul neuronal în ganglionii rădăcinei posterioare a nervului spinal.

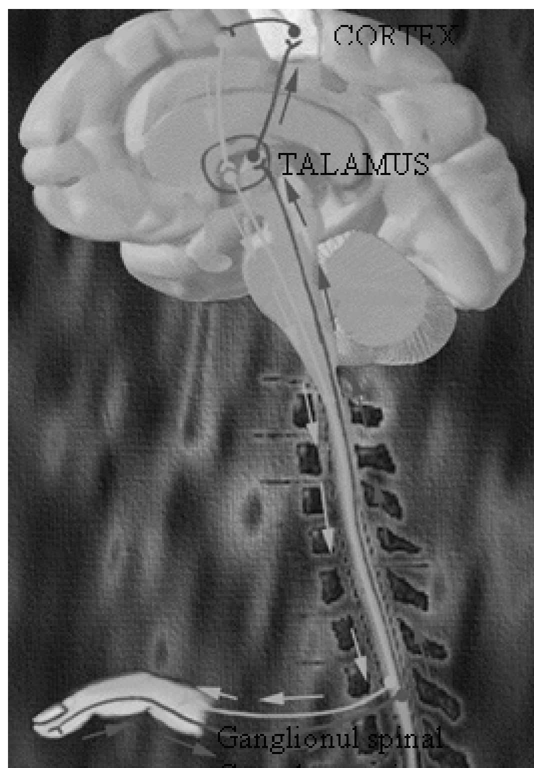


Figura 8: Principalele relee implicate în procesarea durerii

Cornul posterior medular (al doilea neuron) Terminaţiile axonice ajung în cornul posterior medular unde fac sinapsă cu cel de-al doilea neuron. Zonele de proiecţie ale protoneuronilor diferitelor sensibilităţi., în substanţa cenuşie medulară sunt reprezentate se

lamele 2 şi 3 din cornul posterior (substanţa gelatinoasă Rolando), pentru fibrele de tip Aδ şi C;

lama 1 primeşte în primul rând aferenţe de la fibrele Aδ

stratului 5 neuronal unde ajung semnale nociceptive şi stimuli tactili, precum şi aferenţe viscerale, la acest nivel având loc integrarea semnalelor, responsabilă, probabil, de apariţia proiecţiei superficiale a durerii viscerale.

Tot la acest nivel fibrele senzitive realizează sinapse cu diferite tipuri de neuroni intercalari, unii dintre aceştia realizând arcuri reflexe responsabile de actele reflexe de apărare la stimuli dureroşi. La nivelul coarnelor posterioare medulare ajung şi aferenţe descendente, cu rol modulator.

La nivelul neuronilor senzitivi se eliberează mediatori peptidici (substanță P, neurokinine A şi B, CGRP) dar şi aminoacizi excitatori (glutamatul şi aspartatul), aceşti mediatori realizând propagarea postsinaptică a semnalelor nociceptive. Somatostatina un peptid localizat în fibrele senzitive se consideră că ar fi un inhibitor al transmiterii nervoase spinale.

La nivel postsinaptic glutamatul, neurokininele şi substanță P se cuplează cu receptorii de tip AMPA, NK1 şi NK2 determinând propagarea stimulilor dureroşi prin potențiale de acțiune de durată scurtă.

Aspecte patologice: Depolarizarea îndelungată a membranei postsinaptice duce la activarea receptorilor NMDA ai glutamatului, cauzată de influxul de ioni de Ca2+, care printr-un mecanism încă neclar, determină intensificarea transmiterii semnalelor nociceptive.

Talamusul & Cortexul

Talamusul reprezintă structura hotărâtoare pentru percepția senzoriala, fiind ajutat de reglarea fina corticala. Sindromul talamic, descris pentru prima data in 1906, cauzat de leziuni vasculare sau tumorale, se manifesta prin afectarea sensibilității superficiale, durere de tip central, adică persistentă, dezagreabilă, accentuată de stres şi de oboseală.

Transmia la zonele centrale (căile aferente primare) se realizează fie prin fibrele mielinice subțiri A (cu diametre variate) , fie prin fibrele amielinice C. Fibrele mielinice transmit durerea primară, acută, cu latentă scurtă, bine localizata, care dispare repede şi care declanşează reflexe locale şi generale de apărare, simpatice. Exemplul tipic este ințeparea degetului cu un ac.

Fibrele amielinice transmit durerea cu o localizare mai puțin precisa, cu o latență lungă de tip cauzalgie.

2.3. Percepția durerii

Doar impulsurile care ajung la nivelul cortexului cerebral sunt recunoscute ca durere, creierul fiind cel care generează senzația de durere. Sensibilitatea reprezintă o caracteristică de bază a materiei vii, care permite o „echilibrare" activă a ei cu mediul înconjurător şi o adaptare cât mai adecvată la noile cerințe.

Prin senzație se subînțelege recunoaşterea conştientă a unui stimul ce acționează asupra

organismului. Senzația poate fi considerată ca un proces elementar în timp ce percepția este un proces care reclamă compararea, diferențierea şi integrarea câtorva senzații.

Nu se poate vorbi de o localizare precisă a diferitelor etape de integrare a sensibilității dureroase dar în anumite zone ale SNC au loc interconexiuni între fluxurile informaționale, cu modularea şi reglarea reciprocă a acestora. Astfel se admite că substanța reticulată a bulbului este sediul modificărilor de orientare sub influența stimulilor dureroşi; hipotalamusul integrează informația nociceptivă în semnalele transmise sistemului vegetativ; sistemul limbic asociază reacții emoționale şi mnezice experiențelor dureroase iar neocortexul este locul privilegiat al generării reacțiilor adaptative şi al conştientizării psihice a durerii.

Aspecte patologice: Dintre tipurile de dereglări de sensibilitate amintim:

algia fantomă – durere în membrele amputate, ce survin în legătură cu modificarea proiecției corticale;

anestezia – absența totală a sensibilității cutanate la stimuli specifici;
cauzalgia - dureri difuze vegetative cu caracter de arsură;
dizestezia -perceperea excitațiilor de căldură printr-o senzație de rece şi invers;
hiperalgezia – reprezintă un răspuns exagerat la un stimul dureros;
hiperestezia - reprezintă amplificarea sensibilității în care toate modalitățile senzitive se integrează în mod exagerat în durere; se întâlneşte doar în cauzalgie sau în unele sindroame talamice,
hipoalgezia - pierderea percepției dureroase;
hipoestezia – reprezintă scăderea sensibilității cutanate la stimuli specifici (presiunea, atingerea uşoară, căldura sau frigul);
parestezia – senzații anormale, percepute sub forma de amorțeli, înțepături, furnicături etc.;
poliestezia- o singură senzație algică înglobează multiple senzații – excitații;
Perceperea durerii poate fi de scurta durata (secunde/ore), prelungita (ore/ săptămâni) sau permanenta.

2.4. Modularea durerii

Se refera la căile interne sau externe care reduc sau amplifica durerea. Modularea durerii este asigurată de activitatea sistemului endorfinic dar şi de alte sisteme (serotoninergic, norepinefrinic, GABA-ergic).

Sistemul endorfinic - cuprinde opioizii endogeni (substanțe endogene asemănătoare morfinei sintetizate în diverse regiuni ale creierului) care acționează pe receptori specifici mu, delta, kappa. sistemul opioid de la nivelul neuronilor intercalari, prin eliberarea de enkefaline, endomorfină-2, şi în mai mică măsură de dinorfină A, determină activarea receptorilor presinaptici de pe fibrele senzitive. Opioidele produc analgezia prin acțiune directă asupra SNC, prin hiperpolarizarea membranei presinaptice şi îngreunarea transmiterii potențialelor de acțiune.

Endorfinele - sunt opioide endogene care se leagă de *receptorii morfinici neuronali* având rolul de a *inhiba transmisia dureri.* Exista mari variații interindividuale ale nivelului endorfinelor, ceea ce explică variabilitatea în perceperea durerii. Astfel subiecții care prezintă o *secreție mai mare* de endorfine prezintă un *prag crescut la durere* în timp ce *s*ubiecții care prezintă o secreție mai scăzută de endorfine prezintă un *prag scăzut.*

Enkefalinele – opioide endogene de la nivelul creierului care realizează un sistem analgezic natural care *inhiba eliberarea de substanța P.*
Atât endorfine cât şi enkefaline reduc sau inhiba transmisia durerii şi se găsesc în cantități mari la nivelul SNC.

Calea dopaminergică (cu originea în diencefal) - cuprinde trei categorii principale de neuroni, în funcție de lungimea proiecțiilor acestora: cu proiecții ultrascurte, scurte şi lungi. În cazul neuronilor cu proiecții scurte au fost identificate trei subsisteme diferite: celule dopaminergice localizate la nivelul nucleului arcuat al hipotalamusului şi care prezintă proiecții către hipofiza şi eminența mediană; sistemul neuronilor dopaminergici din hipotalamusul posterior (zona incerta) şi din nucleul paraventricular. Aceste proiecții neuronale formează aşa-numitul sistem dopaminergic intradiencefalic implicat în

mecanismele reglatoare ale secreției de endorfine endogene. De altfel, cercetări recente au demonstrat faptul ca neuronii dopaminergici şi mecanismele analgeziei endogene (perceperea durerii) sunt foarte intens corelate. Se pare ca dopamina este interfața dintre stres, durere şi comportament emoțional.

Calea serotoninergică (din nucleul rafeului) ***şi adrenergică*** (pornită din locus coeruleus). Cercetări recente au demonstrat ca serotonina şi noradrenalina ar modula atât durerea, cat şi depresia. Neuronii serotoninergici şi noradrenergici inervează zone cerebrale, precum regiunile limbice şi cortexul prefrontal, cat şi circuite modulatoare ale durerii bine descrise, ce includ amigdala, substanța cenuşie periapeductală sau tegmentul pontin dorsolateral. Căile descendente modulatoare mediate de serotonina, noradrenalina şi acidul gama aminobutiric ar putea limita intensitatea semnalelor dureroase ce sosesc la creier de la nivelul corpului prin intermediul căilor spinale. Modificări ale funcției ori ale acestui sistem descendent modulator ori ale sistemului limbic (ce controlează dispoziția) ar putea influența funcția celuilalt, putându-se astfel explica de ce unii pacient dezvoltă o depresie ca răspuns la o durere cronica sau faptul că deseori depresia predispune la apariția durerii.

Un rol important în modularea durerii se atribuie şi neuronilor GABAergici şi glicinergici, dar explorarea farmacologică a acestor sisteme la nivel medular este mai dificilă.

Un număr mare de mediatori se consideră că ar fi implicați în mecanismul de poartă medular, unii amplificând transmiterea neuronală (colecistokinina, NGF), alții având efecte inhibitorii (galanina, neurotensina).

Aspecte patologice: Pierderea reglajului inhibitor la nivelul cornului posterior al măduvei spinării determina descărcări spontane prin căile nociceptive, prin diverse mecanisme şi scade nivelul GABA (neurotransmițător inhibitor) la nivelul măduvei spinării.

Pierderea inhibiției mediate de fibrele nervoase mari poate sa crească transmisia informațiilor nociceptive dureroase în fibrele nervoase mici fenomen cunoscut sub denumirea teoria porții de control (gate-control) descrisa încă din 1965 de Melzack şi Wall. De exemplu ca urmare a diminuării rolului inhibitor, excitabiliatea unor nuclei din trunchiul cerebral creşte anormal, având drept ultima consecință traducerea sau transformarea informațiilor tactile în senzații dureroase.

Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic a fost şi ea implicata în patogenia durerii neuropate.

2.4. Tipuri de durere

După mecanismul fiziopatologic durerea poate fi nociceptivă sau neuropată:

Durerea nociceptivă, se caracterizează prin faptul că transmite informații legate de prezența unui stimul nociceptiv; structurile neuronale ascendente ale conducerii stimulilor algici şi căile inhibitorii descendente sunt integre.

Durerea neuropatică , este produsă de leziuni care afectează structurile neuronale, prin compresie sau chiar leziunea acestora la nivelul nervilor spinali , plexurilor nervoase, măduvei spinării, etajelor superioare ale SNC (mezencefal, talamus, cortex), urmare a unor afecțiuni neoplazice (tumori primare sau metastaze) sau non neoplazice, ca în cazul unor afecțiuni inflamatorii degenarative vertebrale, s.a.;

Durerea nociceptivă viscerala este cea mai responsivă la opioide. Durerea nociceptivă somatica, parțial responsivă la opioide iar durerea neuropată este durere cu cel mai slab

răspuns la opioide, necesitând asocierea de AINS, antiepileptice, şi chiar de tratamente chirugicale (rizotomii) sau fizicale (TENS-stimulare electrica transdermala, infiltrații cu anestezice, etc.).

După evoluție durerea poate fi acuta sau cronice:

Durerea acuta nu durează mai mult de 3 luni şi dispare când cauza declanşatoare a fost tratată sau vindecată.

Durerea conica este durerea care durează mai mult de 3 luni şi se asociata cu modificări ale SNC care au drept consecință scăderea ale pragului la durere.

Conform etiologiei şi patogeniei se determină următoarele forme ale durerii:

-durerea prin hipoxie-anoxie (oprirea circulației într-un anumit teritoriu, vasoconstricție, tromboză, embolie, compresiune etc.) este rezultatul excitării receptorilor algogeni din regiunea ischemică de către metaboliții, ce nu pot fi oxidați sau eliminați;

-durerea prin contracția exagerată a musculaturii netede (colici biliare, renale, intestinale, spasme musculare etc.);

-durerea prin inflamație tisulară – se datorează mediatorilor algogeni generați în focarul inflamator (bradikinina, acidoză metabolică etc.);

-durerea provocată de substanțe chimice toxice exogene (ulei de muştar, formaldehidă , etc.);

-durerea neuropatică – survine în cazul leziunii căilor senzitive centrale sau periferice.

Din punct de vedere a intensității durerii, durerea poate fi uşoara, moderata sau severă.

Tabelul 1: Atitudinea terapeutică în funcție de intensitatea durerii.

Tipul de durere	Medicația de primă intenție
Durerea uşoară-moderată (dureri musculare, dureri osoase)	Non-opioide (acetaminofen , antiinflamatorii nesteroide – de ex aspirina, ibuprofen)
Durerea moderat-severă	Opioide (morfina, hidromorfon oxicodon, hidrocodon,codeina, fentanil, metadona)
Durerea lancinantă, cauzalgii	Anidepresive (amitriptilina, imipramina) antiepileptice (gabapentin) anestezice locale (permit scăderea dozelor de opioide diminuând astfel efectele adverse ale acestora)

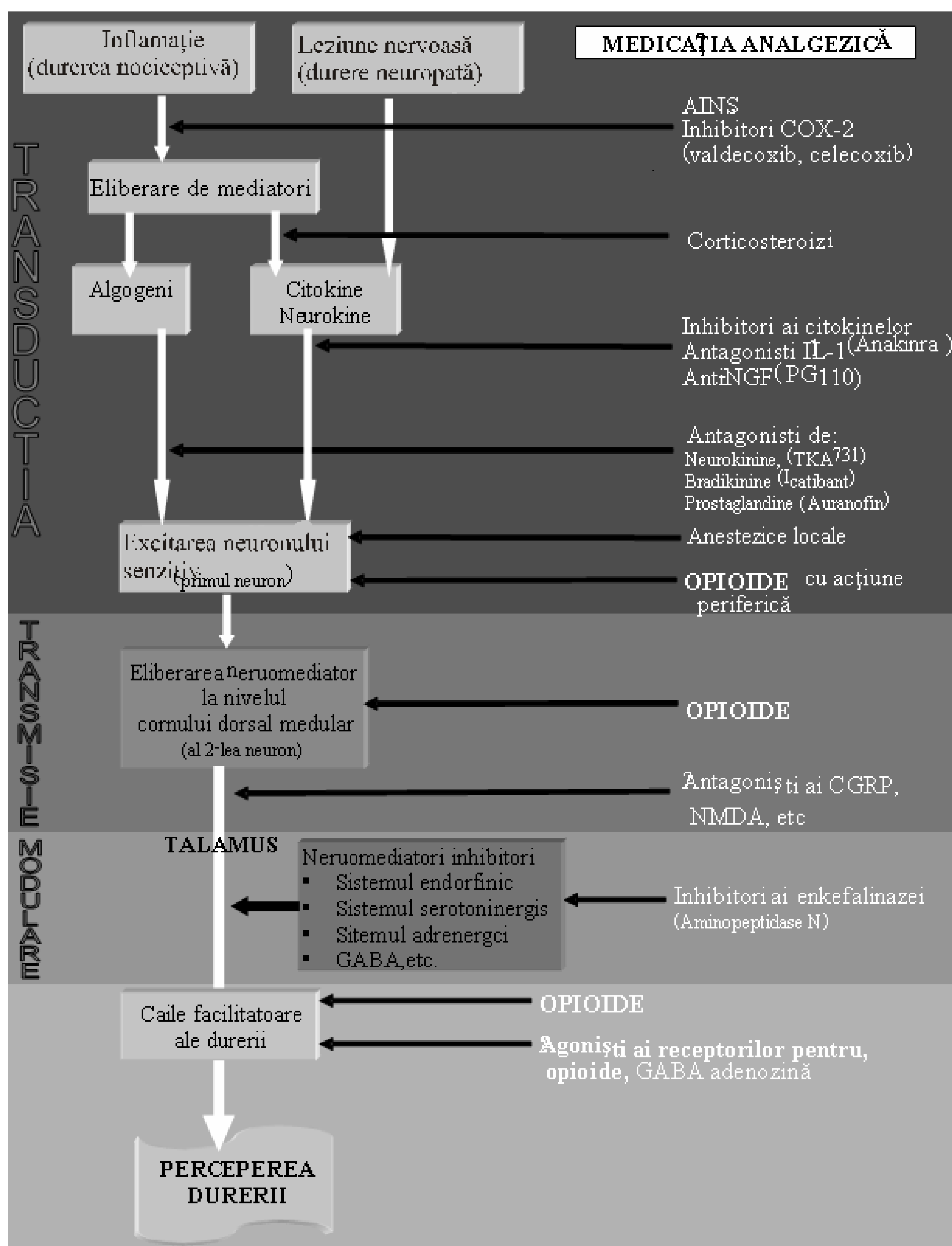


Figura 8: Rolul reperelor fiziopatologice în terapia durerii

2.5. Bibiliografie selectivă

1. Benarroch EE., Neuropeptide Y: its multiple effects in the CNS and potential clinical significance. Neurology. 2009 ;72(11):1016-20.

2. Cheatle MD, Gallagher RM, Chronic pain and comorbid mood and substance use disorders: a biopsychosocial treatment approach. Curr Psychiatry Rep. 2006; 8:371-6.
3. Devulder J, Crombez E, Mortier E. Central pain: an overview.Acta Neurol Belg. 2002;102(3):97-103.
4. Fichna J, Janecka A, Costentin J, Do Rego JC.The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. Pharmacol Rev. 2007; 59(1):88-123.
5. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. Curr Opin Anaesthesiol. 2008; 21:586-9.
6. Kuduk SD, Bock MG. Bradykinin B1 receptor antagonists as novel analgesics: a retrospective of selected medicinal chemistry developments. Curr Top Med Chem. 2008;8:1420-30.
7. Lee KM, Kang BS, Lee HL, Son SJ, Hwang SH, Kim DS, Park JS, Cho HJ. Spinal NF-kB activation induces COX-2 upregulation and contributes to inflammatory pain hypersensitivity. Eur J Neurosci. 2004;19(12):3375-81.
8. Manning JS. Difficult-to-treat depressions: a primary care perspective. J Clin Psychiatry. 2003;64:24-31.
9. Niederberger E, Kühlein H, Geisslinger G., Update on the pathobiology of neuropathic pain., Expert Rev Proteomics. 2008 ;5(6):799-818.
10. Pal M, Angaru S, Kodimuthali A, Dhingra N. Vanilloid receptor antagonists: emerging class of novel anti-inflammatory agents for pain management. Curr Pharm Des. 2009;15:1008-26.
11. Potvin S, Grignon S, Marchand S.Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception. Synapse. 2009;63:390-402.
12. Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system. Br J Anaesth. 2008;101(1):40-4.
13. Smith HS. Peripherally-acting opioids. Pain Physician. 2008;11:S121-32.
14. Villanueva L, Le Bars D The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. Biol Res. 1995;2 :113-25.
15. Wang Y, Van Bockstaele EJ, Liu-Chen LY In vivo trafficking of endogenous opioid receptors. Life Sci. 2008;83(21-22):693-9.
16. Watson JJ, Allen SJ, Dawbarn D. Targeting nerve growth factor in pain: what is the therapeutic potential? BioDrugs. 2008;22:349-59.

3. EVALUAREA DURERII Valentin Bohotin, Cătălina Bohotin

3.1. Generalităţi. Bariere în evaluarea durerii

Durerea reprezintă un mecanism de protecţie, de semnalizare a prezentei unui stimul nociv care poate produce leziuni la nivelul organismului. In formele cronice de durerea aceasta işi pierde calitatea de semnal si generează o stare de disconfort care are drept consecinţa scăderea calităţii vieţii. Durerea are o importanta componenta emoţională, cognitive depinzând în afara de calitatea si intensitatea stimulului de factori culturali de mediu sau emoţionali. Astfel sunt relatate situaţii extreme când in ciuda unor leziuni extreme de severe subiectul in cauza nu semnalizează prezenta durerii (soldaţi pe front care in ciuda unor leziuni severe cum ar fi amputaţii nu simt durerea pe moment) dar si situaţii inverse cum ar fi creşterea intensităţii si frecvenţei crizelor de cefalee la subiecţii care au suferit un traumatism cranio-cerebral la persoanele foarte atent îngrijite sau cu o asigurare medicala mai importanta. Durerea reprezintă prin excelenta o manifestare INDIVIDUALA, acelaşi stimul putând fi in diferite situaţii si la diferite persoane perceput ca stimul nociceptiv sau non-nociceptiv. Durerea reprezintă una din principalele cauza de adresabilitate la medic.

Prezenta durerii nu induce doar un răspuns adecvat care are ca si consecinţa îndepărtarea stimulului nociv si induce o serie de reacţii. Asfel, secundar durerii apar: limitarea activităţilor, oboseala, reducerea poftei de mâncare, greaţa, tulburări de somn, anxietate, depresie, scăderea puterii de concentrare, scăderea autocontrolului, scăderea interacţiunii sociale, scăderea apetitului sexual, reducerea comunicării cu familia sau prietenii.

Pe termen lung durerea îşi pierde calitatea de semnal si devine nociva prin ea insăşi. Este important sa evaluam si sa tratam durerea in stadiile incipiente si nu sa aşteptam sa devină severa.

Durerea reprezintă o experienţa individuala subiectiva care nu poate fi obiectivata prin examene paraclinice. Pacientul trebuie sa relateze prezenta acesteia si rolul medicului este de a încuraja comunicarea si a selecta din informaţiile pacientului acele elemente care pot fi definitorii pentru cuantificarea durerii. Doctorul nu ştie despre durerea pacientului până când pacientul nu relatează durerea.

Durerea poate fi clasificata in funcţie de sediul stimulului nociceptiv in durere somatica, viscerala sau durere neuropatică (in care senzaţia de durere este generata la nivelul cailor de conducere sau structurilor implicate in procesarea durerii si nu semnalizează prezenta unui stimul nociceptiv).

Exista mai multe bariere care fac ca tratamentul durerii sa nu fie optim

Bariere in evaluarea durerii – legate de personalul medical: lipsa unei pregătiri efective in managementul durerii in şcolile medicale, absenta unei pregătiri specializate in evaluarea durerii la nivelul medicilor specialişti, rutina, absenta unor informaţii actualizate, birocraţia, frica de unele eventuale consecinţe administrative, frica de inducerea dependentei.

Bariere in evaluarea durerii – legate de pacienți reticenta de a relata durerea, frica de lua medicație analgezica care poate induce dependenta, complianța scăzuta, frica de a pune întrebări

Bariere in evaluarea durerii – legate de sistem: importanta scăzuta data controlului unor elemente simptomatice, absenta unor clinici sau unități specializate in evaluarea si controlul durerii, inaccesibilitatea la tratamentul cu narcotice, absenta unor facilități compensare/gratuitate a medicației analgezice, absenta medicației analgezice in spitale, frica de dependenta

Observam ca frica de dependenta reprezintă o problema care se găseşte la toate aceste nivele fiind generata in primul rând de o lipsa de informare a problematicii legate de tratamentul durerii.

Scopul evaluării durerii consta in: evaluarea complexa fizica, emoțională şi psihologica a durerii, determinarea gradului si naturii disabilității induse de durere, managementul adecvat si individualizat al durerii, aprecierea cat mai obiectiva a impactului medicației asupra durerii

Evaluarea completa a durerii trebuie sa cuprindă un istoric cat mai detaliat care sa precizeze localizarea, intensitatea, modul de apariție, durata, descrierea durerii si interferarea acesteia cu alte activități. Examenul fizic care are drept consecință identificarea unor elemente obiective care sa vina in sprijinul celor rezultate in urma anamnezei. Aportul investigațiilor de laborator si imagistice trebuie sa completeze elementele furnizate de anamneza si examenul fizic pentru o încadrare cat mai precisa a cauzelor durerii si respective pentru a se putea administra tratamentul optim.

Scalele de evaluare a durerii reprezintă un Instrument esențial in aprecierea durerii. Ele permit monitorizarea evoluției, si aprecierea eficientei unui tratament. Scalele trebuie sa poată fi aplicate si la pacienți la care exista bariere de comunicare si trebuie sa fie individualizate in funcție de vârsta. Astfel exista scale specifice pentru aprecierea durerii la copil dar si scale care permit cuantificarea durerii la persoanele cu declin cognitiv.

Principalele tipuri de scale de evaluare a durerii sunt:

Scale de evaluare verbală
Scala de evaluare numerică
Scala de evaluare visual analogă
Scala de evaluare cu figuri
Scale particulare pentru copii

3.2. Scala de evaluare numerică

Scala de evaluare numerica este cel mai frecvent folosita. Scala reprezintă o rigla care prezintă de la stânga la dreapta numerele de la 0 la 10. “0” semnifica absenta durerii in timp ce “10” constitue cea mai severa durere pe care subiectul si-o poate imagina. Evaluarea trebuie sa fie strict a pacientului fără interferențe cu personalul medical sau membrii familiei. Poate fi folosită la adulți si copii cu vârsta mai mare de 8 ani. Folosirea ei implica o anumita abilitatea cognitive si poate prezenta dezavantajul unor anumite bariere de limbaj si de acuitate auditiva in special pentru explicarea folosirii ei.

3.3. Scala de evaluare analogă vizuală

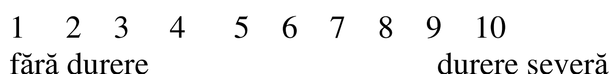


Figura 9: Scala de evaluare analoga vizuală

Scala de evaluare analogă vizuală este asemănătoare cu precedenta. În cazul acestei scale lipsesc numerele intermediare, existând doar o linie (de 10 cm) care prezintă la un capăt “absenta durerii” si la celalalt capăt “cea mai severa durere” pe care subiectul si-o poate imagina. Pacientul trebuie sa facă o linie indicând intensitatea durerii comparativ cu aceste extreme. Ulterior se va măsura cu o rigla “intensitatea durerii” exprimata deci tot numeric. Trebuie luat in calcul ca evaluarea de către pacient nu se limitează doar la aprecierea strict a DURERII ci si a impactului acesteia emoțional si asupra calității vieții.



Figura 10*:* scala de evaluare cu figuri wong-bake

Scala de evaluare cu figuri Wong-Bake este rezervata subiecților care nu reuşesc sa folosească scara numerica. Pacientul trebuie sa indice acea figura care reflecta cel mai bine intensitatea durerii pe care o simte. Aplicabila subiecților peste 3 ani, poate conține 6 sau 7 figuri. Are avantajul ca diminuarea barierelor lingvistice si de auz, interfera mai puțin cu abilitățile cognitive, in schimb induce o mai mare componenta emoționala.

3.4. Scala analogă verbală

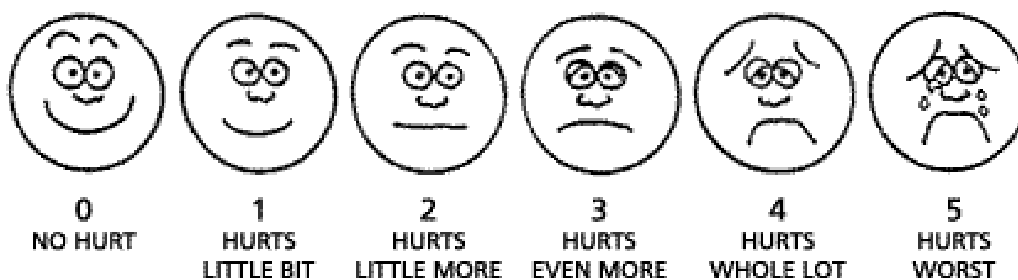


Figura 11: Scala analoga verbală

Scala analoga verbală cuprinde o evaluare in sase trepte de la “0” la “5” in termeni crescători care reflecta intensitatea durerii Trebuie luate in calcul diferenţele lingvistice daca se compara evaluările efectuatate la pacienți din tari diferite

0- absenta durerii
1- durere uşoara
2- durere medie
3- durere severe
4- durere oribila
5- durere extrem de intensa

3.5. Aprecierea durerii la copii

Progresele făcute in medicina/obstetrica/neonatologie au creat premizele supravieţuirii unor nou născuți cu vârsta gestațională mica (29-32 saptămâni) sau chiar foarte mica (sub 26 saptămâni). Sunt persoane cu un creier imatur care prezintă in special un deficit pe formarea cailor descendente inhibitorii. Neuronii din cornul anterior medular prezintă un nivel mai crescut al excitabilitatii comparativ cu nounăscuţii la termen sau cu adulţii. Deasemenea câmpurile receptoare sunt mai extinse la subiecţii cu vârste foarte mici si mai predispuse la senzitizare după aplicarea de stimuli dureroşi fie si de intensitate scăzuta).

Odata cu înaintarea in vârsta si maturarea sistemului nervos central importanta răspunsului medular la stimuli dureroşi scade si cea a răspunsului cortical creste. Particularitatea nounascutului prematur este ca procesarea informaţiei algice este făcuta de un substrat in permanenta schimbare si dezvoltare.

Având in vedere barierele de comunicare generate de vârsta extrem de mica a cestor subiecţi scalele de evaluare a durerii la aceşti copii trebuie sa cuprindă o abordare multidimensionala comportamentala. Aceasta se bazează in special pe răspunsul fiziologic si prezenta de biomarkeri

Răspunsul fiziologic la durere trebuie interpretat ca reactivitate in fata acelui stimul si nu direct ca o măsura a senzaţiei dureroase. Distincţia dintre răspunsul la durere sau alt factor stresant concomitent este dificil de făcut. La subiecţii cu leziuni cerebrale grave (asfixie la naştere, hemoragie cerebrala) atât reactivitatea cat si anumiţi biomarkeri pot fi a- sau hiporeactivi in ciuda prezentei si chiar perceperii durerii.

Biomarkerii sunt definiţi ca un răspuns sau proces fiziologic care apare ca urmare a unui stimul dureros. Aceştia includ atât sistemul nervos central cat si pe cel periferic fiind obiectivaţi in modificările de concentraţie a diferiţilor neurotransmitatori, gene, mediatorii inflamaţiei sau “hormone ai durerii” cum ar fi cortizolul, beta-endorfinele si hormonul de crestere. Sistemul nervos autonom poate furniza deasemenea semen indirecte ale percepţiei durerii si a intensităţii acesteia prin modificări ale frecventei cardiace, a patern-ului respirator sau a concentraţia de cortizol din saliva (ca răspuns la durere/stres al axului hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenalian). Aceştia sunt folosiţi frecvent in aprecierea prezentei si evoluţiei durerii la subiecţii prematuri.

Scale de evaluare a durerii folosite in pediatrie

3.6. NIPS (Neonatal Infant Pain Scale)

Se poate aplica la vârste f mici (0 – 1 an). Prezintă 6 criterii, fiecare notate cu un număr intre 0 si 2. Scoruri mai mari de 3 indica prezenta durerii. Cele sase criterii sunt următoarele:

Expresia faciala
Plâns
Pattern-ul respirator
Mişcările braţelor
Mişcările picioarelor
Starea de constienţă

3.7. FLACC

Se aplica la vârste cuprinse intre 2 luni si 7 ani. Se evaluează 5 criterii, fiecare numerotat de la 0 la 2. Cele cinci criterii sunt următoarele:

Faţa
Picioare
Activitate
Plâns
Posibilitatea de a-l linişti.

Pentru copii de vârsta mai mare de 3 ani se poate aplica scala cu figuri Wong-Baker.

3.8. Aprecierea durerii la persoanele cu disfuncţii cognitive

Disfuncţii de comunicare care pot interfera cu aprecierea durerii: pierderea auzului, incapacitatea de a vorbi, bariere de limbaj, incapacitatea de a citi, afectarea capacităţii de înţelegere, pierderea vederii, afectarea stării de conştienta

Pacienţii cu tulburări cognitive prezintă dificultăţi de comunicare si in exprimarea durerii. Aparţinătorii au dificultăţi in aprecierea prezentei durerii sau in raportarea eficienţei tratamentului. Pacienţii cu tulburări cognitive sunt predispuse la sub- sau supraevaluarea tratamentului analgetic. Frecvent pacienţii cu tulburări cognitive majore relatează deficitar prezenta durerii. Din nefericire absenta raportării durerii nu este echivalenta cu absenta ei.

Pentru evaluarea durerii la persoanele aflate in incapacitate de comunicare au fost elaborate ghiduri speciale. In general ghidurile au fost făcute pentru persoane in vârsta, intubate sau aflate in stare de inconştienta. Nu exista ghiduri specifice pentru aprecierea durerii la pacienţii tineri cu leziuni cerebrale, sau pentru persoanele in vârsta care prezintă forme de dementa in diferite stadii de evoluţie. Din păcate absenta comunicării eficiente cu aceste categorii de bolnavi nu înseamnă si ca aceşti pacienţi nu prezintă durere. De exemplu se estimează ca prevalenţa durerii după leziuni traumatice cerebrale este de peste 44 %

Pentru a diminua cat mai mult factorii de eroare generate de disfuncţiile cognitive se recomanda: folosirea de multiple metode de evaluare pentru aprecierea prezentei si intensităţii durerii, raportarea durerii atât de către pacient cat si de către aparţinători, urmărirea comportamentul bolnavului, a parametrilor fiziologici (puls număr de respiraţii - aceştia din urma sunt utili in aprecierea durerii acute fiind mai putini sensibili in cazul durerii cronice. Urmărirea impactul medicaţiei analgezice poate aduce informaţii atât asupra eficientei intervenţiei terapeutice dar indirect poate "învaţă" personalul de îngrijire sau apartinatorii sa descifreze comportamentul la durere a persoanei in cauza. Nu trebuie neglijat insa ca apartinatori pot atât subestima cat si supraestima durerea.

Nu trebuie uitat ca durerea reprezintă prin definiție o experiența subiectiva. Ideal prezenta durerii este exprimata de pacient si chiar si persoanele cu tulburări cognitive majore pot învață sa-si exprime prezenta durerii. Acest lucru implica insa o experiența bogata si mult timp din partea examinatorului.

Aprecierea durerii de către apartinatori

In cazul pacienților cu decline cognitive mediu sau sever durerea poate fi raportata de membrii familiei sau persoanele care îl îngrijesc. Modificările de comportament pot fi uşor urmărite de apartinatori.

Principalele elemente descrise de apartinatori se refera la: expresia faciala, diferite exprimări verbale sau non-verbale, mişcările corpului, modificările in relațiile interpersonale, modificările in activitățile zilnice, modificările statusului mental anxietate, depresie, agitație.

Pacienții cu tulburări cognitive pot sa nu prezinte nici un fel de reacție la prezenta durerii. Ei pot prezenta o "masca" imobila indiferent de statusul existentei sau nu a durerii. Când este posibil comportamentul la durere trebuie apreciat atât in repaus cat si in mişcare.

Urmărirea unor parametri fiziologici, modificări in semnele vitale pot indica informații despre prezenta durerii acute. In cazul durerii cronice aportul acestor parametri este nul sau foarte slab. Deasemenea trebuie luat in calcul faptul că modificările semnelor vitale nu sunt specifice durerii (pot fi declanşate de orice alți factori). Absenta modificărilor parametrilor fiziologici nu implica automat si absenta durerii Durerea reprezintă un element care se poate modifica in timp si din aceasta cauza se impune reevaluarea acesteia in diferite momente ale zilei, in raport cu administrarea medicației analgezice sau cu evoluția bolii de baza. Reevaluarea durerii trebuie sa ia in calcul si reevaluarea parametrilor fiziologici. Reevaluarea se face la anumite intervale de timp sau in condițiile apariție de elemente noi in evoluția pacientului.

3.9. Bibliografie selectivă

1. Cade CH. Clinical tools for the assessment of pain in sedated critically ill adults. Nurs Crit Care. 2008 ;13(6):288-97.
2. Cruccu G, Truini A. Tools for assessing neuropathic pain. PLoS Med. 2009 7;6(4):e1000045.
3. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. Nat Clin Pract Neurol. 2009;5(1):35-50.
4. Hjermstad MJ, Gibbins J, Haugen DF, Caraceni A, Loge JH, Kaasa S; EPCRC, European Palliative Care Research Collaborative. Pain assessment tools in palliative care: an urgent need for consensus. Palliat Med. 2008 ;22(8):895-903.
5. Jensen MP. Review of measures of neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep. 2006;10(3):159-66.
6. Mungiu O.C. Evaluarea durerii. Algeziologie experimentală, Polirom, Iaşi, 2001
7. Kaasalainen S. Pain assessment in older adults with dementia: using behavioral observation methods in clinical practice J Gerontol Nurs. 2007;33(6):6-10.
8. Prkachin KM. Assessing pain by facial expression: facial expression as nexus. Pain Res Manag. 2009 ;14(1):53-8.
9. Simmonds MJ. Measuring and managing pain and performance. Man Ther. 2006;11(3):175-9.

10. Walid MS, Donahue SN, Darmohray DM, Hyer LA Jr, Robinson JS Jr. The fifth vital sign--what does it mean? Pain Pract. 2008;8(6):417-22.
11. Williams H. Assessing, diagnosing and managing neuropathic pain Nurs Times. 2006;102(16):22-4.

4. ANALGEZICELE OPIOIDE Ostin C. Mungiu, Irina M. Jaba

4.1. CLASIFICAREA ANALGEZICELOR OPIOIDE

Tabel.nr 1. Clasificarea analgezicelor opioide

Tip acțiune	Clasă chimică	Opioizi
Agonişti puternici	fenantrene	Morfina, hidromorfon, oximorfon
	fenilheptilamine	Metadona
	fenilpiperidine	Meperidina; Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil
	morfinani	Levorfanol
Agonişti slabi	fenantrene	Codeina, oxicodon, dihidrocodeina, hidrocodon
	fenilheptilamine	Propoxifen,
	fenilpiperidine	Difenoxilat, loperamid
Agonişti-antagonişti (agonişti parțiali)	fenantrene	Buprenorfina (agonist parțial), nalbufina
	morfinani	Butorfanol
	benzomorfani	Pentazocina, dezocina
Antagonişti		Naloxon, naltrexon, nalmefen Alvimopan, metil-naltrexon (nu sunt încă disponibili comercial)
Alții		Tramadol

4.2. Sistemul opioizilor endogeni

Efectele complexe ale analgezicelor opioide, atât benefice cât şi nedorite, se datorează interacțiunii acestor agenți cu ***sistemul opioizilor endogeni***, prin legarea pe receptori opioizi specifici implicați în transmiterea şi modularea durerii.

La nivelul sistemului nervos central este unanim acceptată existența a trei clase majore de ***receptori opioizi***, desemnate μ (subtipuri μ_1, μ_2) δ (subtipuri δ_1, δ_2) şi κ (subtipuri κ_1, κ_2, κ_3). Mai recent, receptorii opioizi au fost identificați şi la nivelul sistemului nervos periferic, pe terminațiile nervoase primare senzitive, şi, în plus înafara sistemului nervos, pe celule ale sistemului imun.

Deşi s-au realizat numeroase studii privind efectele fiziologice şi comportamentale ale administrării de diferite peptide opioide sau a unor alcaloizi agonişti sau antagonişti, nu s-a putut ajunge la o concluzie unanimă privind rolurile funcționale ale fiecărui tip de receptor opioid în fiecare sistem neuronal. Teoriile cele mai acceptate sunt sumarizate în tabelul de mai jos.

Tabel nr. 2: Receptorii opioizi

Denumire farmacologică	μ (miu)	κ (kappa)	δ (delta)
Denumire IUPHAR	***OP 3***	OP 2	OP 1
Denumire în biologia moleculară	MOR	KOR	DOR
Localizare	Cortex (lamina III şi IV), talamus, substanța cenuşie periapeductală, măduva spinării (substanța gelatinoasă)	Hipotalamus, substanța cenuşie periapeductală, măduva spinării (substanța gelatinoasă)	Nucleu pontin, amigdala, bulb olfactiv, cortex profund
Mesageri secunzi	Gi +↓ AC Proteina G cuplată cu canalele K^+	Gi + ↓ AC Proteina G cuplată cu canalele Ca^{2+}	Gi + ↓ AC Proteina G cuplată cu canalele ionice
Agonisti specifici	morfina β-endorfina	pentazocina dinorfina	Leu-enkefalina
Efecte caracteristice	Analgezie supraspinală şi spinală, dependență, depresie respiratorie, mioză, euforie, scăderea motilității gastrointestinale	Analgezie spinală şi supraspinală, sedare, disforie, mioză, scăderea motilității gastrointestinale	Analgezie spinală şi supraspinală, euforie, efecte neuroendocrine (inhibarea eliberării ADH)

Liganzii endogeni ai receptorilor opioizi sunt ***peptidele opioide endogene***. Există trei precursori peptidici opioizi naturali:

proenkefalina Pro-ENK (precursor de enkefaline),

prodinorfina Pro-DYN (precursor de dinorfine şi endorfine), şi

proopiomelanocortina (POMC),

fiecare dintre ele conținând numeroase produse biologic active, care sunt eliberate prin proteoliză la nivelul terminațiilor sinaptice ale neuronilor opioidergici, cu rol în modularea nocicepției.

Cele mai importante peptide opioide endogene din punctul de vedere al modulării nocicepției sunt metionin-enkefalina (ME) şi leucin-enkefalina (LE).

4.3. Farmacocinetica opiozilor

Progresele realizate în domeniul opioizilor au fost orientate fie spre sinteza de noi derivaţi având calităţi farmacodinamice superioare, fie spre perfecţionarea performanţelor farmacocinetice, în scopul obţinerii unei biodisponibilităţi optime.

În materialul care urmează, am considerat util să parcurgem, în mod voit sintetic, câteva date de farmacocinetică clasică şi modernă a opioizilor.

4.3.1. Absorbţia

Marea majoritate a opiaceelor sunt bine absorbite după administrare parenterală (sc şi im) internă şi externă (în special la nivelul mucoasei nazale). Opioidele cu un grad mai mare de lipofilie sunt bine absorbite la nivelul mucoasei bucale sau transdermic . Frecventă este şi administrarea intrarectală, în special pentru vârstele extreme, iar unele opiacee se pot administra direct epidural şi intratecal.

La majoritatea opioidelor, deşi absorbţia de la nivelul tractului gastro-intestinal este foarte bună şi rapidă, biodisponibilitatea acestor produşi este redusă, datorită unui foarte semnificativ „efect al primului pasaj". De exemplu**,** în cazul morfinei, biodisponibilitatea preparatelor orale este de numai 25%, motiv pentru care dozele necesare obţinerii efectului terapeutic sunt proporţional mai mari în administrarea orală decât în cea parenterală. Aceasta se datorează existenţei în molecula morfinei şi a preparatelor similare a unei grupări libere hidroxil, metabolizată hepatic prin glicuronoconjugare. Deoarece enzima responsabilă de producerea acestei reacţii prezintă semnificative variaţii interindividuale, şi dozele eficiente de morfină variază în limite foarte largi (16-364 ng/ml). O serie de produşi, precum codeina, oxicodona, levorphanolul şi metadona, a căror glicuronoconjugare este diminuată datorită existenţei unei grupări metil, au o biodisponibilitate superioară în adminstrare *per os* (50-60%). Un important „efect al primului pasaj" este întâlnit şi în cazul opiaceelor cu acţiune mixtă: agonişti-antagonişti şi agonişti parţiali. S-a demonstrat că mai puţin de 20% din doza administrată *per os* intră în circulaţie.

Eforturile depuse în direcţia abordării unor alte căi de administrare, mai eficiente, nu au rămas fără rezultate.

O atenţie deosebită se acordă actualmente administrării opioizilor, sub diferite forme, pe cale externă. Relativ recent, au fost introduse în practică sistemele transdermice. În ciuda avantajelor certe oferite de acestea (comoditate în administrare, posibilitatea administrării şi la pacienţii aflaţi în stare de inconştienţă), au existat situaţii în care absorbţia, neputând fi riguros controlată, a crescut în mod neaşteptat, având ca rezultat o intoxicaţie acută severă. Ca urmare, s-a încercat realizarea unor dispozitive de eliberare controlată transdermică a opiaceelor (fentanyl), folosind adezivi sensibili la presiune, evitându-se în acest fel accidentele.

Opioidele sunt bine absorbite la nivelul mucoasei bucale, având o biodisponibilitate de 40-50%. Cel mai folosit opioid administrat sublingual este buprenorfina, a cărei biodisponibilitate în administrare sublinguală este de 50%, faţă de 15% în administrare po. De asemenea, dintre opioidele puternic agoniste, metadona se absoarbe bine la nivelul mucoasei bucale . De interes recent este şi administrarea fentanylului la nivelul mucoasei bucale, condiţionat sub formă de stick-uri denumite „oralet". Debutul acţiunii este rapid (5-15 minute, faţă de 30-60 minute după administrare po). Farmacocinetic, fentanyl citratul transmucos oral (OTFC) se comportă similar injectării im sau iv a fentanylului. Este foarte eficient ca premedicaţie anestezică, având minime efecte adverse. Într-un studiu comparativ,

nivelele plasmatice au fost de două ori mai mari decât cele realizate prin administrare po a preparatului, şi au fost atinse cu 86 de minute mai devreme. Biodisponibilitatea OTFC a fost de 52% față de 32% pentru fentanylul po.

Morfina ca atare nu se pretează foarte bine absorbției transmucoase, datorită unui grad redus de liposolubilitate. Cu toate acestea, s-au descris cazuri excepționale de intoxicație acută cu morfină, în urma retenției timp îndelungat la nivelul cavității orale a tabletelor adminstrate po la pacienți suferind de cancer laringian, cu disfagie severă..

Deoarece căile clasice de administrare a opioidelor sunt incomode şi uneori riscante, au fost testate alte posibilități de administrare a morfinei la pacienții neoplazici. S-au realizat forme de condiționare pentru administrare lentă intrarectală a morfinei şi, respectiv, a metadonei. Morfina se absoarbe bine la nivelul mucoasei rectale, având o biodisponibilitate de 53+18%. O creştere de cca patru ori a biodisponibilității opioidului s-a realizat prin condiționarea morfinei sub formă de supozitoare conținând alfa-ciclodextrin şi/sau xanthran. Compararea căilor de administrare orală şi, respectiv, rectală, folosind tablete de morfină cu eliberare lentă (MST-morfină) nu a demonstrat existența vreunei diferențe între cele două căi, relativ la absorbție.

Foarte eficientă pare a fi administrarea pe cale transnazală. Astfel, butorphanolul, un opioid sintetic agonist-antagonist, cu acțiune analgetică în administrare parenterală, este folosit actualmente în administrare transnazală, în tratamentul de scurtă durată al durerii moderate spre severă (migrene, afecțiuni musculo-scheletale sau dureri postoperatorii). Debutul acțiunii şi biodisponibilitatea sistemică sunt identice cu cele cunoscute în administrarea parenterală. Un avantaj incontestabil al tratamentului cu butorphanol transnazal este şi faptul că nu necesită ajustarea dozelor la pacienții cu leziuni renale moderate. Numai dacă valorile *clearance*-ului de creatinină scade sub 30ml/minut, este necesară o administrare a butorphanolului la intervale de timp mai mari. Nu acelaşi lucru este valabil pentru pacienții cu insuficiență hepatică, la care spațierea dozelor este obligatorie, indiferent de gradul afectării hepatice.

Farmacocinetica celor mai comune opiacee, ca morfina şi hidromorfona, este similară în administrarea parenterală (iv, im, sc).

Administrarea im pe o durată lungă a opioidelor este foarte rar folosită, datorită durerii determinate de injectarea repetată, în special la caşectici. Excepție fac situațiile când pacientul este în colaps vascular şi o altă cale de administrare a medicamentului este inabordabilă.

Calea iv este folosită în timpul crizelor dureroase. În terapia de lungă durată această cale este mai puțin apelată, excepție făcând doar situațiile în care este necesară administrarea mai multor droguri, printre care şi opiaceul, pe acelaşi cateter intravenos.

Administrarea sc se face fie intermitent, la intervale de cîte 8 ore, fie continuu, printr-un cateter plasat în regiunea subclaviculară, toracică anterioară sau abdominală. Mai recent s-a propus folosirea, în cazul pacienților care doresc şi sunt capabili să aibă un control mai mare asupra modului de autoadministrare a medicamentului, metoda analgeziei controlate de pacienți (PCA), care poate fi utilizată cu ajutorul unor pompe computerizate. Această metodă este folosită atât pentru administrările în bolus, cât şi în infuzie continuă. Pacientul îşi adaptează singur dispozitivul, în momentul în care simte durerea. Doza este prestabilită de către medic, la fel şi intervalul minim dintre doze şi numărul maxim posibil de doze într-un anumit interval, anulând astfel posibilitatea apariției supradozării. PCA este folosită cu succes în tratamentul durerilor postoperatorii. Un studiu comparativ între infuzia continuă sc de hidromorfonă şi PCA a demonstrat echivalența celor două metode.

Opioidele cu acțiune de scurtă durată sunt preferate celor cu administrare de lungă durată, ca levorphanolul şi metadona, datorită riscului de acumulare a acestora. Creşterea

liposolubilității preparatelor determină o mai bună absorbție după administrare sc. Aşa de pildă, buprenorfina este mai eficientă în administrare sc decât în administrare iv.

Efectele adverse ale opioizilor administrați pe cale sc sunt similare celor survenite în urma administrării pe alte căi: grețuri, vărsături, constipație, dezvoltarea toleranței după câteva zile de tratament etc.

Dezavantajul căii sc este faptul că e invazivă, predispunând la infecții la locul injectării, cel mai frecvent.

Meperidina şi congenerii săi, printre care şi fentanylul, se absorb prin toate căile cunoscute, având o biodisponibilitate orală crescută (50%). Fentanylul, agonist sintetic din clasa fenilpiperidinelor, este de 80 de ori mai potent decât morfina, având un efect deprimant respirator de mai scurtă durată comparativ cu al meperidinei.

De asemenea, fentanylul şi congenerii săi (alfentanil hidroclorid, sufentanil citrat) sunt folosiți în mod obişnuit în anestezia generală inhalatorie sau iv, dar şi în administrarea epidurală, intratecală şi analgezia postoperatorie.

Fentanylul administrat intratecal este rapid absorbit, calea de absorbție neinfluențând semnificativ parametrii farmacocinetici.

Administrarea pe cale spinală epidurală şi intratecală) a opioizilor ocupă un loc important în cadrul terapiei durerii neoplazice, fiind indicată cu predilecție la pacienții ce necesită doze mari de medicament, sau la care apar efecte secundare sistemice intolerabile (vărsături în cantitate mare, somnolență marcată). De asemenea, se apelează la această cale în tratamentul neuropatiilor, cînd se administrează intraspinal un amestec de opioid şi anestezic local. Cu toate beneficiile aduse, acest tratament trebuie foarte atent condus, deoarece implică riscuri majore şi este şi foarte scump. Catetere epidurale temporare sunt utilizate pentru testarea eficacității produsului sau în utilizare de scurtă durată la pacienți agonici.

O altă posibilă cale de administrare a opiaceelor, mai puțin frecventă şi încă insuficient testată, este calea inhalatorie. Se apelează mai frecvent la aceasta în vederea controlului dispneei şi tusei, şi mai puțin pentru producerea analgeziei. Biodisponibilitatea morfinei nebulizate este cuprinsă între 9 şi 35%. Administrată inhalator la pacienți cu CPC, morfina a determinat creşterea capacității la efort a acestora.

Încă nu se cunosc suficient efectele nedorite ale administrării opiaceelor pe această cale. S-au evidențiat un număr de cazuri de bronhospasm secundar inhalării de morfină, dar acest efect a fost atribuit impurităților inhalate odată cu opiaceul. Pe de altă parte, deşi nu s-a semnalat prezența de leziuni pulmonare patente consecutiv administrării inhalatorii de fentanyl, la 24 de ore de la administrare a fost totuşi evidențiat un răspuns inflamator moderat şi tranzitoriu.

4.3.2. Distribuția

În general, opioizii circulă complexați cu proteinele plasmatice. De exemplu, morfina în concentrații terapeutice este legată de proteine în proporție de 33%. Morfina liberă nu persistă ca atare în țesuturi, în 24 de ore de la ultima doză concentrațiile plasmatice fiind mult scăzute. Metadona are o afinitate mai mare pentru proteinele plasmatice, fiind cuplată cu acestea în proporție de 90%.

Complexele opioid-proteină părăsesc rapid circulația sistemică, pentru a se distribui predominant la nivel pulmonar, hepatic, splenic şi renal, adică în organele parenchimatoase. Deşi concentrațiile la nivel musculo-scheletal sunt reduse, acest țesut reprezintă principalul rezervor pentru medicament, datorită masei sale mari.

Consecutiv administrării în doze mari a unor opiacee mai lipofile, cum ar fi fentanylul, de exemplu, se remarcă o acumulare importantă ca depozit la nivelul țesutului adipos.

De o importanță clinică deosebită este faptul că, după stoparea administrării de metadonă, concentrațiile plasmatice atinse inițial sunt menținute pe o durată mai mare de timp datorită eliberării lente şi susținute de opioid din situsurile de legare extravasculare. Aceasta ar explica prezența unui sindrom de abstinență benign la metadonă.

Deşi locul primar de acțiune a opiaceelor este SNC, cantități reduse de drog traversează BHE. Dintre opiacee, concentrațiile cele mai mari la nivel nervos-central sunt realizate de către cele cu liposolubilitate crescută, cum ar fi: codeina, heroina sau metadona, care realizează concentrații maxime în SNC (la 1-2 ore după administrarea sc sau im), în timp ce morfina traversează BHE într-o proporție mai redusă, datorită probabil structurii sale amfoterice. Cantități mici de morfină introduse epidural sau direct în canalul medular induc o analgezie profundă, cu durata între 12 şi 24 de ore. Metoda nu este lipsită însă de riscul depresiei respiratorii, ce se poate instala mai târziu.

4.3.3. Metabolizarea

În marea lor majoritate, opioidele sunt convertite în metaboliți polari, ulterior excretați renal, împreună cu mici cantități de opiaceu nemodificat.

Compuşii cu grupări hidroxil libere, precum morfina şi levorphanolul, suferă rapid un proces de glucuronoconjugare hepatică.

6-glucuronidmorfina (6GM), metabolitul major activ al morfinei, are acțiuni farmacologice similare cu cele ale morfinei. Administrat sistemic, este de două ori mai potent comparativ cu morfina, atât în modelul animal, cât şi în cel uman. Diferențele devin mai evidente în momentul traversării BHE, pe care metabolitul activ o traversează mai greu. Astfel, s-a demonstrat că, în administrare directă intracerebroventricular sau intratecal la şoareci sau şobolani, 6GM este de 100 de ori mai eficient decât morfina, ceea ce demonstrează că 6GM traversează mai greu BHE.

Considerată inițial un metabolit inactiv al morfinei, s-a demonstrat că 6GM intervine în manifestarea efectului analgezic al opioidului. Astfel, în administrare po, nivelele sanguine de 6GM le depăşesc pe cele realizate de morfină. Grație potenței sale superioare, precum şi concentrațiilor ridicate, 6GM poate fi considerată parțial responsabilă pentru efectul analgezic al morfinei la pacienții care au primit cronic morfină *per os*. 6GM este excretată urinar. În insuficiența renală, cantitățile de 6GM se pot acumula, explicând astfel eficiența şi durata mai mare de acțiune a morfinei la pacienți cu funcția renală compromisă.

La adulții tineri, T1/2 al morfinei este de 2-3 ore; cel al metabolitului activ este ceva mai mare. Levorphanolul se metabolizează mai greu (T1/2=12-16 ore), de aceea administrarea sa repetată la intervale scurte de timp conduce la acumularea medicamentului în plasmă .

Opiaceele cu grupări esterice (meperidina, heroina) sunt rapid hidrolizate de către esterazele tisulare. Astfel, heroina este hidrolizată inițial la stadiul de 6-monoacetilmorfină (6-MAM), apoi la morfină, care va fi conjugată cu acidul glucuronic. Atât heroina ca atare, cât şi metabolitul său, 6-MAM, sunt mai liposolubile comparativ cu morfina, motiv pentru care traversează mai uşor BHE. S-a demonstrat că 6-MAM şi morfina sunt responsabile pentru efectele farmacologice ale heroinei

O altă cale de metabolizare a opioizilor, minoră de această dată, este N-demetilarea hepatică. În prezența leziunilor hepatice sau renale, concentrațiile plasmatice terapeutice pot fi atinse cu doze mai mici decât cele obişnuite .

Codeina suferă un proces de metabolizare hepatică, atât prin glucuronoconjugare (majoritatea), cât şi prin N-demetilare (10%), cu formare de morfină liberă, ce suferă ulterior procesul de conjugare.

Efectul analgetic al codeinei este legat de procesul de demetilare la morfină, catalizat de spartein-oxidază (CYP2D6) localizată hepatic şi, posibil, şi în SNC. Chinidina, un puternic inhibitor de CYP2D6, traversează BHE în cantităţi reduse, dar pretratarea bolnavului cu chinidină va conduce la o marcată diminuare a concentraţiei morfinei în LCR, după administrarea codeinei. Cu toate acestea, e cert că demetilarea codeinei în SNC nu este în totalitate blocată de chinidină .

Codeina are însă o afinitate redusă pentru receptorii opioizi; efectul său analgetic se datorează morfinei, liberă şi conjugată, rezultată din procesul de metabolizare. Efectul său antitusiv implică însă receptori distincţi care leagă exclusiv codeina. T1/2 al codeinei = 2-4 ore .

4.3.4. Excreţia

Majoritatea metaboliţilor opioizi sunt excretaţi renal. În cantităţi reduse, drogul este eliminat renal, nemodificat.

Derivaţii glucuronoconjugaţi intră în proporţie redusă în circuitul entero-hepatic, ceea ce explică probabil existenţa acestor metaboliţi în cantităţi mici în fecale şi urină, pe parcursul câtorva zile după administrarea ultimei doze.

Codeina este excretată urinar, în mare parte sub formă de metaboliţi inactivi, iar heroina este eliminată din organism tot urinar, sub formă de morfină liberă şi conjugată.

S-a demonstrat că, în urma acidifierii urinii, cantitatea de metadonă excretată renal creşte.

O serie de studii recente au demonstrat încorporarea opioidelor şi metaboliţilor lor în firul de păr, într-o relaţie direct proporţională cu volumul de pigment (melanină) existent în acesta. Rezultatele acestor cercetări sunt utile în probarea medico-legală a intoxicaţiei acute şi cronice cu opiacee.

4.3.5. Mecanism de acţiune

Deşi cele mai recente informaţii au adus dovezi ale implicării sistemului opioid în modularea durerii atât la nivel central cât şi periferic, se consideră că mecanismul major prin care analgezicele opioide au capacitatea de a produce analgezie constă în inhibarea transmisiei nociceptive la nivelul sistemului nervos central. Aici, se consideră că nivelul cel mai important de modulare a efectului analgezic este măduva spinală.

Transmiterea durerii la nivel spinal este reglată de echilibrul dintre procesele inhibitorii şi de facilitare a transmisiei la nivelul circuitelor neuronale somatosenzoriale. Stimulii nocivi activează neuronii senzoriali primari cu prag înalt din periferie. Acest efect este condus către terminaţiile centrale, care fac sinapsă cu neuronul II al căii nociceptive de la nivelul măduvei spinale.

Cele mai multe informaţii acumulate până în prezent se referă la receptorii opioizi de la nivelul primei sinapse centrale din măduva spinală, localizaţi atât presinaptic cât şi postsinaptic. Receptorii opioizi localizaţi pe terminaţiile nervoase presinaptice scad eliberarea de neurotransmiţători excitatori de la nivelul neuronilor nociceptivi, în special de la nivelul

neuronilor care trimit în periferie fibre C subţiri şi fibre A-delta şi care răspund la o varietate de stimuli nocicceptivi.

Această inhibiţie presinaptică este urmarea efectului pe care îl are activărea receptorilor opioizi asupra canalelor ionice.

Majoritatea celulelor nervoase reacţionează la opioizi printr-o hiperpolarizare (deschiderea canalelor de potasiu, cu creşterea permeabilităţii pentru potasiu). Influxul de calciu care se produce în celula nervoasă în cursul stimulării sale este diminuat (închiderea canalelor de calciu), determinând ca o consecinţă inhibarea eliberării de mediatori din terminaţiile sinaptice, fapt ce poate determina în funcţie de teritoriu efecte stimulatorii sau inhibitorii.

Scade astfel probabilitatea ca aceşti neuroni hiperpolarizaţi să producă descărcări spontane sau răspunsuri evocate.

Receptorii opioizi localizaţi postsinaptic au efecte similare asupra neuronilor de ordin II. Hiperpolarizarea cauzată de modificarea fluxurilor de ioni prin canalele ionice conduce la scăderea capacităţii acestor neuroni de a răspunde la impulsurile excitatorii primite de la neuronii de ordin I ai căii nociceptive.

Deoarece receptorii opioizi sunt receptori cuplaţi cu proteinele G, transducţia semnalului are loc prin legarea proteinelor G inhibitorii. Prin aceste mecanisme se iniţiază o cascadă de procese complexe, implicând activarea protein-kinazelor, stimularea unor gene şi generarea altor neuromodulatori, toate având ca rezultat modularea nocicepţiei.

4.3.6. Efecte farmacodinamice

În funcţie de nivelul la care acţionează, opioizii produc următoarele tipuri de efecte: efecte la nivel central şi efecte la nivel periferic.

4.3.6.1.Efecte la nivelul sistemului nervos central

Morfina stimulează la nivelul măduvei reflexele spinale în mod evident.

La nivelul bulbului, acţiunile sunt atât stimulatorii (asupra centrului vomei – greţuri, vărsături în 10% din cazuri, asupra centrului vagal – bradicardie, asupra nucleului nervului oculomotor comun – mioză) cât şi inhibitorii (deprimă centrii respiratori şi ai tusei, mai ales la sugari şi copii mici; la doze mari dă respiraţie de tip Cheyne-Stokes).

La nivel diencefalic morfina determină inhibarea centrului termoreglator (hipotermie), inhibarea ACTH.

Cele mai importante efecte sunt însă la nivelul scoarţei cerebrale şi a talamusului unde se manifestă acţiunea analgezică, anxiolitică, euforică şi hipnogenă. Administrarea morfinei se însoţeşte mai întâi de o scurtă fază de excitaţie, urmată apoi de dispariţia durerii, scăderea capacităţii de percepţie a lumii înconjurătoare, o stare de euforie la care se adaugă exaltarea imaginaţiei şi dispariţia voinţei. După aceste fenomene urmează o stare de apatie şi oboseală cu scăderea performanţelor memoriei, diminuarea atenţiei, somnolenţă şi scăderea capacităţii fizice şi intelectuale.**h**

4.3.6.2. Efecte la nivel periferic

Tabelul 3: Efectele opioizilor la nivel periferic

Nivel periferic	Efect
Aparat cardiovascular	Este de semnalat că morfina determină hipotensiune, fenomen explicat parțial şi prin posibilitatea eliberării de histamină. De asemenea, prin efect central apare şi bradicardia
Aparat respirator	Se observă bradipnee şi deprimarea respirației.
Aparat digestiv	Se semnalează scăderea peristaltismului şi contracția spastică a musculaturii netede şi a sfincterelor (consecința exagerării reflexelor spinale), fapt care duce la instalarea unei constipații spastice în cazul folosirii pentru mai mult timp a derivaților opioizi.
Aparat genito-urinar	Determină contracția ureterelor şi spasmul sfincterelui vezical (poate precipita apariția retenției acute de urină). Uterul gravid este contractat, dar frecvența contracțiilor este scăzută şi relaxarea uterului întârziată.
Efecte metabolice	S-a observat creşterea catecolaminelor, a glucozei sanguine, scăderea consumului de oxigen şi a metabolismului bazal.
Alte efecte	Eliberare de histamină

4.4. Utilizarea terapeutică a analgezicelor opioide

4.4.1. Indicații şi contraindicații generale ale analgezicelor opioide

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) promovează idea că administrarea regulată a unor doze adecvate de analgezice opioide este necesară şi utilă pentru durerea neoplazică moderată şi severă. Algoritmul după care se recomandă structurarea tratamentului fiind schematizat în 1980 de *scara analgezică a OMS* (vezi Capitolul 5). În acelaşi timp, recomandările pentru utilizarea de opioizi puternici pentru durerea necanceroasă au fost mult mai puțin entuziaste, deşi în prezent există o tendință puternică de schimbare a modului de abordare a acestei terapii.

Aşadar analgezicele opioide sunt indicate în:

Durerea cronică: canceroasă sau necanceroasă (osteoartrită, lombosciatică sau durere postoperatorie);

Durere acută severă;

Analgezia preventivă (preemptive analgesia): se recomandă administrarea unei doze de analgezic opioid (ex. morfină) în pre-operator, în scopul scăderii dozelor analgezice necesare în postoperator.

Deşi experiența clinică în utilizarea opioizilor în durerea necanceroasă este încă limitată, beneficiul terapeutic al administrării lor este de necontestat la categoriile adecvate de pacienți. Acesta este motivul pentru care utilizarea terapiei cu analgezice opioide în durerea cronică necanceroasă câştigă tot mai mulți adepți.

Tabel nr. 4: Utilizarea analgezicelor opioide în managementul durerii.

Acțiune opioid	Utilizarea terapeutică	Opioid	Caracteristici particulare
Agonişti	Utilizați în mod obişnuit pentru durerea moderată sau severă. Lipsiți de efect de plafon (ceiling effect). La creşterea dozei are loc şi creşterea efectului analgezic până când o analgezie eficientă este obținută sau până când intervin reacții adverse care limitează doza.	codeină	
		dihidro-codeină	
		fentanil	Nu este recomandat pentru durerea acută sau pacienții naivi la opioizi. Forma sublinguală de adm recomandată pentru puseele de durere exacerbată (breakthrough pain).
		hidrocodon	Disponibil numai în combinații cu acetaminofen sau acid acetilsalicilic
		hidromorfon	
		levorfanol	
		meperidină	
		metadonă	În timp ce izomerul levo este agonist pe receptorii opioizi, izomerul dextro este antagonist al receptorilor NMDA, motiv pentru care poate fi utilă în tipuri de durere care în mod clasic răspund slab la opioizi (durere neuropatică).
		morfină	Analgezicul opioid de referință şi prototipul agonistului pur de receptori miu. Multiple căi de adm. Indicată atât în durerea cronică cât şi acută.
		oxicodon	
		oximorfon	
		propoxifen	
Agonişti-antagonişti	Analgezia prezintă efect de plafon. Incidența efectelor psihotomimetice este mai mare decât la agoniştii puri. Potențial de a induce	buprenorfina	Agonist miu cu activitate intrinsecă redusă (agonist-parțial)
		butorfanol	Agonişti-antagonişti (efect agonist pe un receptor şi efect antagonist pe alt receptor)
		dezocina	
		nalbufina	

Acțiune opioid	Utilizarea terapeutică	Opioid	Caracteristici particulare
	abstinența la pacienți cu dependență fizică la opioizi, de aceea sunt contraindicați la astfel de pacienți.	pentazocina	
Antagoniști	Administrați pentru prevenire sau combaterea efectelor adverse ale agoniştilor opioizi	alvimopan metil-naltrexon	Nu au intrat încă în uzul clinic. Administrați oral au absorbție sistemică minimă.
		naloxon	
		naltrexon	
Alții	Dureri moderate	tramadol	Agonist miu cu un mecanism complex de acțiune, care include şi efecte asupra monoaminelor (de ex. serotonina), motiv pentru care poate fi util în tipuri de durere care în mod clasic răspund slab la opioizi (durere neuropatică).

Astfel, analgezicele opioide sunt indicate în durerea cronică necanceroasă, dacă pacientul se încadrează în una din următoarele trei categorii:

Durere nociceptivă (prin ischemie, distrugere tisulară, boală artritică, durere postoperatorie);

Durere neuropatică (sciatică, sindrom de canal carpian, nevralgie trigeminală, nevralgie postherpetică, durerea din membrul fantomă); nu toți opioizii sunt eficienți în acest tip de durere.

Durere mixtă, prin mecanism combinat, nociceptiv şi neuropatic.

4.5. Reacții adverse. Combaterea reacțiilor adverse

Unul dintre obiectivele principale ale terapiei cu analgezice opioide este menținerea echilibrului dintre efectul analgezic şi reacțiile adverse care pot apare la debutul sau pe parcursul tratamentului. (tabelul 4.2.)

La pacienții naivi la opioizi majoritatea reacțiilor adverse comune cedează la continuarea tratamentului.

Există cinci posibile strategii de abordare a tratamentului reacțiilor adverse la analgezicele opioide:

reducerea dozei,

schimbarea căii de administrare,

utilizarea opioizilor în combinație cu medicație adjuvantă în scopul diminuării dozelor,

rotația opioizilor,

tratamentul simptomatic al reacțiilor adverse.

Tabelul nr.5: Reacții adverse (RA) comune la tratamentul cu morfină sau alți opioizi puternici.

RA la inițierea tratamentului	RA la continuarea tratamentului	***RA ocazionale***	RA rare
greață şi vărsături sedare vertij delir/confuzie	constipație greață şi vărsături sedare	uscăciunea gurii transpirații prurit halucinații rigiditatea trunchiului retenție acută de urină	depresie respiratorie dependență psihică hiperalgezie la opioizi

4.6. Bibliografie

1. Allan L, Hays H, Jensen N, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. BMJ 2001;322:1154-8
2. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Engl J Med 2003;349: 1943-53
3.Baumeister A.A., Antreich, T. G., Hebert, G., Hawkins, M.F., Nagy, M., Evidence that physical dependence on morphine is mediated by the ventral midbrain, Neuropharmacol., 28: 1151-1157; 1989.
4. Chavkin C, McLaughlin JP, Celver JP, Regulation of Opioid Receptor Function by Chronic Agonist Exposure: Constitutive Activity and Desensitization, Mol. Pharmacol., 2001: 60: 20 - 25.
5. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. J Pain 2002;3:377-84
6.Darland T., Heinricher M. M., & Grandy D.K., Orphanin FQ/nociceptin-a role in pain and analgesia, but so much more.-Trends Neurosci., 1998, 21, 215-221.
7. Davis MP, Opioids equianalgesia, in Davis MP, Glare P, Hardy J, Opioids in cancer pain, Oxford Medical Publications, 2005, 247-264.
8. Dobrescu D., Negreş S, Sistemul nervos central, in MemoMed, Memorator de medicamente – ghid farmacoterapeutic, Ediția 12, Editura Minesan, 2006, 590-685
9. Fine PG, Portenoy RK, Opioid Analgesia, McGraw Hill Companies, 2004
10. Glare P., Choise of opioids and the WHO ladder, in Davis M, Glare P, Hardy J (editotrs), Opioids in cancer pain, Oxford University Press, 2005, 221-233
11. Grigore B, Ancuceanu R, Noua lege privind regimul juridic al stupefiantelor şi psihotropelor (339/2005): relevanța pentru accesul pacienților la o terapie adecvată a

durerii, în Mungiu OC (sub redacția), Opioizii de la clasic la modern, Editura Amaltea, Bucureşti, 2006, 137-147
12. Hanks GWC, Cherny N, Fallon M. Opioid analgesic therapy. In: Doyle D, Hanks GWC, Cherny NI, Calman K, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, Third Ed. Oxford: Oxford University Press, 2004, 316-341.
13. Hardy JR, Opioid Rotation, in Davis M, Glare P, Hardy J (Editors), Opioid in Cancer Pain, Oxford University Press, 2005, 235-246
14. Hinca I., Definiția şi clasificarea durerii, în Mosoiu D (Editor), Prescrierea si utilizarea opioidelor. Manualul formatorului, Fundatia Hospice Casa Sperantei, 2006, 13-32
15. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. J Clin Oncol 2002;20:348-52
16. Ionescu DG, Jaba IM, Mungiu OC, Compendiu de farmacologie, Editura EditDan, 2003, 147-155.
17. Jaba IM, Mungiu OC, Analgezicele opioide – ghid practic, Editura Polirom, Iasi, 2007
18. Jaba IM, Tamba B, Tartau L, Mungiu OC, Directii noi in dezvoltarea de analgezice opioide, în Mungiu OC (sub redacția), Opioizii de la clasic la modern, Editura Amaltea, Bucureşti, 2006, 112-120.
19. Joranson D, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL, Trends in Medical Use and Abuse of Opioid Analgesics, JAMA, 2000, 283: 1710-1714.
20. Katz NP, Patient Level Opioid Risk Management, Inflexxion Inc., Newton, 2007.
21. Kimes, A.E., London, E.D., Glucose utilisation in the rat brain during chronic morphine treatment and naloxon-precipitated morphine withdrawal, J. Pharmacol. Exp. Ther., 248: 538-545; 1989.
22. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. Drugs 2003; 63: 649-671
23. Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. Cancer 2002; 94:1836-53
24. Lupşa R.I., Mungiu OC, Durerea în cancer, în Mungiu OC (sub redacția), Algeziologie specială, Editura Polirom, Iaşi, 2001, 383-399.
25. Lupşa R.I., Mungiu OC, Durerea în cancer, în Mungiu OC (sub redacția), Mungiu OC, (sub redacția), Tratat de algeziologie, Editura Polirom, Iaşi, 2002, 947-971.
26. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR, Fiellin DA, Systematic Review: Opioid Treatment for Chronic Back Pain: Prevalence, Efficacy, and Association with Addiction, Ann Intern Med, Jan 2007; 146: 116 - 127
27. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1. Clinical considerations. J Pain Symptom Manage 2001;21:144-50
28. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 2. Basic mechanisms that could shift dose response for analgesia. J Pain Symptom Manage 2001;21:255-64
29. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. J Pain Symptom Manage 2001;21:338-54
30. Miron L., Miron I., Chimioterapia cancerului. Principii şi practică, Editura Kolos, 2005.
31. Mosoiu D, Conversia opioidelor, in Mosoiu D (Editor), Prescrierea si utilizarea opioidelor. Manualul formatorului, Fundatia Hospice Casa Sperantei, 2006, 114-125.
32. Mosoiu D, Tratamentul durerii cronice in cancer. Strategii farmacoterapeutice. Scara de analgezie OMS, in Mosoiu D (Editor), Prescrierea si utilizarea opioidelor. Manualul formatorului, Fundatia Hospice Casa Sperantei, 2006, 81-100.
33. Mungiu OC, (sub redacția), Tratat de algeziologie, Editura Polirom, Iaşi, 2002.
34. Mungiu OC, Analgezice opioide, în Mungiu OC (sub redacția), Tratat de algeziologie, Editura Polirom, Iaşi, 2002, 365-439.

35. Mungiu OC, Analgezicele opioide, in Mungiu OC, Algeziologie generală, Editura Polirom, Iaşi, 1999, 89-147.
36. Nicholson J. R., Paterson S. J., Menzies J. R, Pharmacological studies on the "orfan" opioid receptor in central and peripheral sites.-Can. J. Physiol. Pharmacol., 1998, 76, 304-313.
37. O'Connor PG, Fiellin DA, Pharmacologic Treatment of Heroin-Dependent Patients, Ann Intern Med, Jul 2000; 133: 40-54.
38. Quiglez C, The role of opioids in cancer pain, Brithish Medical Journal, 2005, 331: 825-829
39. Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care. CA Cancer J Clin 2001;51:232-48
40. Richards D, Aronson J, The treatment of pain, in Richards D, Aronson J (authors) Oxford Handbook of Practical Drug Therapy, Oxford University Press, 2007, 653-682.
41. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. N Engl J Med 2003;348:1223-32
42. Rozans M, Dreisbach A, Lertora JJ, et al. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. J Clin Oncol 2002;20:335-9
43. Sakurada T., Sakurada S., Katsuyama S., Nociceptin (1-7) antagonizes nociceptin induced hyperalgesia in mice-Br. J. Pharmacol., 2000, 941- 943
44. Schumacher M.A., Basbaum A., Waz W., Opioid Analgesisc and Antagonists, in Katzung B. G., Editor, Basic and Clinical Pharmacology, 10th Edition, 2007, 449-510
45. Sinatra R, Opioid Analgesics in Primary Care, J. Am Board Fam Med, 2006, 19: 165-177
46. and immunological effects of methionine enkephalinamide, Int. J. Immunopharmacol. 11: 487-500; 1989.
47. Stannard C, Booth S, Principles of pain management, in Pain, Elsevier Churchill Livinhstone, 2004, 3-168
48. Williams, JT., MacDonald J. C, Manzoni O, Cellular and Synaptic Adaptations Mediating Opioid Dependence. Physiol Rev 81: 299–343, 2001.
49. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. JAMA 2000;283:367-72

5 PARTENERII TERAPEUTICI: ANALGEZICE NEOPIOIDE, Mircea Pavelescu

Grupa analgezicelor neopioide cuprinde analgezice-antipiretice şi antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

5.1. ANALGEZICE – ANTIPIRETICE

Analgezicele-antipiretice sunt medicamente care diminuă sau suprimă durerea şi combat febra. Sunt un grup de medicamente cu structură chimică variată care au drept caracteristică asocierea în proporție diferită a următoarelor acțiuni principale: analgezică, antipiretică şi antiinflamatoare.

5.1.1. Clasificare:

În funcție de structura chimică:
Derivați de acid salicilic:
acid acetilsalicilic;
acetilsalicilat de lizină;
salicilamidă;
diflunisal;
benorilat (esterul ac. acetilsalicilic cu paracetamol).
Derivați de pirazolonă:
fenazonă;
aminofenazonă;
noraminofenazonă (**metamizol**);
propifenazonă.
Derivați de p-aminofenol:
fenacetină;
paracetamol (acetaminofen).
Derivați de chinolină – glafenina.
În funcție de eficacitatea relativă (în ordine descrescătoare):
analgezică: **metamizol**, acid acetilsalicilic, paracetamol;
antipiretică: aminofenazonă, acid acetilsalicilic, paracetamol;
antiinflamatoare: acid acetilsalicilic, aminofenazonă;
antispastică musculotropă: **metamizol**, propifenazonă.

5.1.2. Farmacodinamie:

- acțiunile farmacodinamice principale (utile în terapeutică), de intensitate variabilă în funcție de grupa chimică, sunt:

analgezică;
antipiretică;
antiinflamatoare;
antispastică (pe musculatura netedă, musculotropă).
- nu au acțiune sedativă sau euforizantă.

Acțiunea analgezică:

- este de intensitate moderată (intensitate slab-medie), inferioară analgezicelor opioide;
- în condiții de farmacodinamie clinică sunt eficace în special față de durerile somatice, îndeosebi de natură inflamatoare (ex. în bolile reumatismale), ca şi în cazul unor dureri viscerale (cefalee, dismenoree, dureri postoperatorii);
- durerea pornită de la viscerele cavitare este mai puțin influențată de acest tip de medicamente;
- prezintă avantajul lipsei pericolului de farmacodependență.

Mecanism de acțiune:

- **central** – la nivel talamic, ridicând pragul perceperii durerii;
- **periferic** – analgezic şi antiinflamator prin inhibarea biosintezei de prostaglandine (PG) implicate în nocicepție şi inflamație, inhibând enzima cu rol important în formarea lor, ciclooxigenaza (COX);
- PG au rol hiperalgeziant, sensibilizând terminațiile nociceptive la acțiunea substanțelor algogene (bradikinină, 5-HT);
- prostaglandinele (PGE_2 şi PGI_2) cresc sensibilitatea terminațiilor nervoase nociceptive (nociceptorilor), precum şi eliberarea de substanță P, provocând hiperalgezie;
- eficacitatea analgezicelor-antipiretice este mai mare în durerile somatice (nevralgii, artralgii).

Acțiunea antipiretică:

antipireticele reduc febra;
nu sunt hipotermizante (nu scad temperatura normală).

Mecanism de acțiune:

- readuc la normal nivelul funcțional ridicat al centrilor termoreglatori (vasodilatație periferică, sudorație etc.);
- la nivel celular şi molecular, inhibarea biosintezei de PGE_2, cu efect de ridicare a nivelului funcțional al centrului termoreglator hipotalamic.

Acțiunea antiinflamatoare – vezi AINS;

Acțiunea antispastică – Mecanism: musculotrop (de tip papaverină, alcaloid din opiu cu structură izochinolinică).

5.1.3. Farmacotoxicologie:

Nu produc euforie, toleranță, farmacodependență, toxicomanie, deprimare respiratorie;

Sensibilizarea şi reacţiile alergice sunt încrucişate în grupele analgezicelor-antipiretice şi AINS;

Efectele secundare sunt specifice fiecărei grupe chimice.

5.1.4. Farmacoterapie:

- analgezicele-antipiretice au câteva tipuri de indicaţii terapeutice bazate pe acţiunile: analgezică, antipiretică, antiinflamatoare, antispastică:

Medicamente de primă alegere: acid acetilsalicilic şi paracetamol (cu care pot fi tratate cel puţin 80% din cazurile cu tulburări ce intră în sfera indicaţiilor lor); restul cazurilor (inclusiv cele care prezintă contraindicaţiile pentru aceste două substanţe) pot fi tratate cu:

Medicamente de alternativă: propifenazonă, (fenazonă, aminofenazonă);

pentru tipurile de indicaţii folosite, medicamentele pot fi utilizate fie singure (suferinţe în general uşoare), fie asociate (tulburări mai accentuate).

Utilizare sub formă de **asocieri**:

Analgezice neopioide din diferite grupe chimice, pentru sinergism de adiţie, dar cu reducerea dozelor şi deci a RA specifice;

Analgezice neopioide +

codeină (potenţarea analgeziei);

fenobarbital (efect sedativ);

cafeină (vasoconstrictor în circulaţia cerebrală, util in cefalee vasculară).

5.1.4. Indicaţii:

a. Indicaţii pentru acţiunea analgezică (potenţată de acţiunea antiinflamatoare):

nevralgii (dentară, intercostală, sciatică etc.), artralgii (artrite, artroze etc.), mialgii;

afecţiuni ortopedice (entorse, luxaţii, fracturi);

dureri postoperatorii moderate;

cefalee;

b. Indicaţii pentru acţiunile analgezică – antipiretică – antiinflamatoare:

infecţii virale acute ale căilor aeriene superioare cu febră (medicaţie simptomatic-patogenică în formele uşoare şi medii, necomplicate);

în febrele infecţioase se vor asocia medicaţiei specifice (antibiotice şi chimioterapice de sinteză), doar în caz de febră mare cu repercusiuni asupra aparatului cardiovascular şi SNC;

c. Indicaţii pentru acţiunile analgezică şi antispastică:

colici (renale, biliare);

dismenoree.

5.1.6. Derivaţi de acid salicilic

Reprezentanţi: acid acetilsalicilic (AAS), acetilsalicilat de lizină, diflunisal, benorilat.

- medicamentele din această grupă posedă acțiune analgezică – antipiretică – antiinflamatoare de intensitate moderată, tolerabilitate digestivă redusă, utilizare clinică largă.

5.1.6.1. Acid acetilsalicilic

Farmacocinetică:

Absorbție p.o. relativ bună (majoritar la nivelul stomacului şi duodenului superior);

Biodisponibilitatea p.o. este în funcție de forma fizică şi forma farmaceutică:

Forme polimorfe: forma I (cristalizată din etanol) realizează C_p duble față de forma II (cristalizată din n-hexan);

Comprimatele efervescente dau C_p dublă față de cele obişnuite;

Formele enterosolubile realizează: o absorbție întârziată, C_p mai scăzute şi C_p maximă la aprox. 6 ore (față de aprox. 1 oră în cazul formelor obişnuite gastrosolubile);

Alimentele întârzie absorbția gastrointestinală;

Biotransformarea – prin hidroliza funcției ester la acid acetic şi acid salicilic este catalizată de esterazele intestinale, hepatice şi sanguine;

La dozele terapeutice mari, o creştere relativ mică a dozelor de AAS poate antrena o creştere neproporțională masivă a C_p de salicilat cu riscul atingerii zonelor toxice;

Eliminarea – pe cale renală sub formă de metaboliți.

Farmacodinamie:

Acțiuni farmacodinamice:

analgezic moderat – mecanism **periferic** de inhibare a biosintezei de PG hiperalgeziante şi mecanism **central** talamic => inhibarea COX;

antipiretic moderat – mecanism hipotalamic;

antiinflamator, antireumatic puternic - mecanism de inhibare a biosintezei PG inflamatoare prin acetilarea ireversibilă a COX inductibile de tip COX-2;

antiagregant plachetar – la doze mici, subanalgezice (1-2 mg/kg/p.o./zi) – mecanism de inhibare a biosintezei plachetare de TxA_2 proagregant, prin acetilare ireversibilă a COX constitutive de tip COX-1;

uricozuric, prin inhibarea reabsorbției tubulare active a acidului uric, hipocolesterolemiant, hipoglicemiant.

Farmacotoxicologie:

a. Efecte secundare:

Aparat digestiv:

Efect ulcerogen prin hipersecreție gastrică acidă şi scăderea cantității de mucus protector (<u>mecanism</u>: inhibarea biosintezei de PGI_2 şi PGE_2 citoprotectoare gastrice prin acetilarea ireversibilă a COX-1), cu gastralgie şi reactivarea ulcerelor gastrice la ulceroşi;

Microhemoragii gastrice (la doze de 1-3 g/zi);

Sânge:

Hipocoagulare (antiagregant plachetar la doze mici şi hipoprotrombinizant la doze mari), cu favorizarea microhemoragiilor şi anemiei;

Hiperagregare plachetară la dozele foarte mari antiinflamatoare (inhibarea biosintezei de PGI_2 antiagregante prin acetilarea ireversibilă a COX-1 din endoteliul vascular), cu favorizarea accidentelor trombotice;

Aparat respirator:

Bronhoconstricție cu agravarea astmului bronşic (mecanism: inhibarea biosintezei de PGE_2 bronhodilatatoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1);

Aparat renal:

Reducerea filtrării glomerulare (mecanism: inhibarea biosintezei de PGE_2 vasodilatatoare prin inhibarea ireversibilă a COX-1) şi retenție hidrosalină;

SNC şi analizatori:

Euforie;

Tulburări de echilibru şi auditive;

Acufene (zgomote în urechi);

b. Reacții alergice (mai frecvente pe teren alergic):

Erupții cutanate (eritem polimorf, eritem nodos, eritem pigmentat fix), purpură, porfirie;

Edem angioneurotic şi laringian;

Şoc anafilactic;

ATENȚIE!! Sensibilizare încrucişată în grupa AINS;

c. Sindrom Reye – encefalopatie cu fenomene toxice hepatice şi nervoase (edem cerebral) frecvent fatal, apărut la copiii sub 4 ani tratați cu AAS ca antipiretic în infecții virale (gripă, varicelă, viroze respiratorii, hepatită).

Intoxicația acută:

inițial, alcaloză respiratorie (prin stimularea centrului respirator cu hiperventilație);

ulterior, acidoză metabolică (prin paralizia centrului respirator cu acumulare de CO_2);

convulsii, delir;

exitus la copil (la doza de 10 g AAS).

Farmacoepidemiologie – Contraindicații:

ulcer gastroduodenal;

astm bronşic;

diateză hemoragică;

sarcină (întârzie travaliul, sângerare postpartum);

alergie la salicilați;

înainte de o intervenție chirurgicală contraindicat (cu min. o săptămână).

Farmacoterapie şi farmacografie:

Indicații:

algii moderate (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee etc);

febră de origine diversă (procese inflamatorii, infecții microbiene, infecții virale acute; ATENȚIE!!! Sunt excluse infecțiile virale la copiii sub 4 ani);

afecțiuni reumatismale inflamatorii (RPA, poliartrită reumatoidă);

afecțiuni tromboembolice (tromboze arteriale, profilaxia infarctului de miocard).

Timpul optim de administrare raportat la mese:

administrarea AAS în formele obişnuite, gastrosolubile se face:

între mese, în administrare ocazională;

după mese, la administrări repetate sau dacă apar efecte de iritație gastrică (pirozis, epigastralgii);

administrarea în **forme enterosolubile** se face între mese, netriturate şi nemestecate.

ATENȚIE!! CI automedicație continuă, mai mult de 10 zile la adult şi mai mult de 5 zile la copil.

Monitorizarea RA:

tinitus (zgomote – țiuituri în urechi);

melenă (scaun negru, moale, lucios);

sângerări (gingivoragii, echimoze).

Interacțiuni:

băuturile alcoolice potențează tendința la microhemoragii;

AINS potențează efectele secundare consecutive inhibiției COX-1 (gastrice, respiratorii, renale), deci asocierea AAS cu AINS este CI.

Diflunisal

Str. chimică: derivat fluorurat al acidului salicilic.

Profil farmacologic asemănător AAS.

Farmacocinetică:

absorbție p.o. bună;

legarea de proteine plasmatice în procent foarte înalt (99%);

$T_{1/2}$ = 8-12h şi durata de acțiune relativ lungă, ce permite administrarea la 12 ore (ATENȚIE!! Posibilă cumulare).

Farmacodinamie:

analgezic şi antiinflamator mai potent ca AAS;

antipiretic mai slab;

AVANTAJ – durată relativ lungă de acțiune.

Farmacotoxicologie:

tulburări gastrointestinale şi hemoragii digestive (mai puțin frecvente față de AAS);

tinitus (rar, la doze mari);

reacții alergice (erupții cutanate, astm).

Farmacoepidemiologie – contraindicații:

ulcer gastroduodenal;

astm bronşic;

diateze hemoragice;

insuficiență renală gravă;

hipersensibilitate la salicilați;

sarcină, alăptare.

Interacțiuni – potențarea efectelor anticoagulantelor impune prudență la asociere (cu reducerea dozei de anticoagulant oral cumarinic).

Farmacoterapie şi farmacografie:

Indicații:

durere de intensitate moderată;

afecțiuni reumatismale inflamatorii (artrită reumatoidă, osteoartrită), în tratamente de durată.

5.1.6.3. Acetilsalicilat de lizină

Propr. fiz. chimice – prodrug al AAS cu hidrosolubilitate crescută, comparativ cu AAS.

Farmacocinetică:

biotransformare prin hidroliză la AAS (activ) şi lizină; AAS urmează biotransformarea la salicilat;

$T_{1/2}$ mediu (3-9 ore).

Profil farmacodinamic şi farmacotoxicologic – similar AAS.

AVANTAJ – tolerabilitate gastrică bună şi nu provoacă hemoragii gastrice.

Farmacoterapie şi farmacografie – Indicații – similare cu ale AAS.

5.1.7. Derivați de pirazolonă

o serie de derivați de pirazolonă au proprietăți analgezice-antipiretice moderate şi proprietăți antiinflamatoare slabe;

tolerabilitate digestivă bună;

sunt utilizați limitat din cauza riscului unor reacții adverse sanguine grave (de felul agranulocitozei).

Aminofenazona

Farmacocinetică:

absorbție p.o. rapidă şi completă;

difuziune rapidă în țesuturi;

biotransformare hepatică;

$T_{1/2}$ scurt (3-5 ore);

Eliminare – metabolitul acid rubazonic colorează urina în brun-roşcat (simulând hematuria).

Farmacodinamie:

analgezic şi antipiretic mai intens decât AAS;

antiinflamator moderat;

antispastic moderat (cu mecanism musculotrop).

Farmacotoxicologie:

alergii (erupții cutanate);

reacții adverse sanguine (leucopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică, anemie aplastică);

cancer gastric (prin biotransformare în nitrozamine cancerigene, în stomac prin reacție cu alimentele în prezența HCl) => **retragerea din farmacoterapie în unele țări** sau diminuarea prescrierii în alte țări (România).

Farmacoepidemiologie – Contraindicații:

alergie la pirazolone;

leucopenie.

Precauții – utilizare limitată.

Farmacoterapie şi farmacografie:

Indicații:

dureri de intensitate moderată;
febră de etiologie diversă;
colici abdominale.

Metamizol (Noraminofenazonă)
Farmacodinamie şi farmacotoxicologie – profil asemănător aminofenazonei.
DEOSEBIRI:
analgezic şi antispastic mai intens (p.o. şi i.m.);
antipiretic slab, antiinflamator nesemnificativ;
nu este incriminat în inducerea cancerului gastric.

RA cele mai frecvente:

agranulocitoză;
noduli locali la inj i.m..

Farmacoterapie şi farmacografie:

Indicații:

dureri moderate şi intense de diverse tipuri (nevralgii, artralgii, cefalee, dureri postoperatorii);
colici (biliare şi renale), dismenoree.
Propifenazona
Farmacodinamie şi farmacotoxicologie – profil asemănător aminofenazonei.
DEOSEBIRI:
antiinflamator slab;
AVANTAJ! NU este incriminat în inducerea cancerului gastric.
RA:
reacții alergice uşoare;
rar, erupții cutanate;
severe, foarte rar, sindrom Stevens-Johnson, şoc anafilactic.
CI – porfirie.
Farmacoterapie şi farmacografie – Indicații – similare aminofenazonei.

5.1.8. Derivați de p-aminofenol

medicamentele cuprinse în această grupă manifestă proprietăți analgezice-antipiretice de intensitate moderată fiind aproape lipsite de efect antiinflamator;
toxicitate relativ mare.

Paracetamol (Acetaminofen)
Este metabolitul activ al fenacetinei.

Farmacocinetică:

absorbție p.o. rapidă şi aproape completă, efect al primului pasaj redus;
Bd p.o. mare (88%);
biotransformare hepatică pe 3 căi:
N-dezacetilare;

Conjugare la gruparea fenolică (glucurono şi sulfoconjugare); ATENȚIE!! La copiii sub 2 ani, glucuronoconjugarea este lentă şi incompletă;

Oxidare de către SOMH la un metabolit foarte reactiv (N-acetil-benzochinonimină) responsabil de toxicitatea hepatică şi renală. Acest metabolit este anihilat prin legarea de grupările –SH ale glutationului; la doze mari de paracetamol capacitatea de detoxifiere a glutationului este depăşită şi metabolitul toxic se leagă covalent de grupările –SH ale proteinelor hepatice inducând citoliză hepatică;

$T_{1/2}$ scurt – aprox 2 ore.

Farmacodinamie:

analgezic şi antipiretic moderat;

nu este antiinflamator;

în doză mică, eficacitatea analgezică este comparabilă cu a AAS.

Farmacotoxicologie:

RA posibile la doze mari:

Methemoglobinizant slab (efect puternic la indivizi cu enzimopatie de NADH-methemoglobin reductază);

Trombocitopenie (rar), purpură trombocitopenică;

Toxicitate hepatică, la doze mari – citoliză hepatică, hepatită acută prin leziuni necrotice;

Toxicitate renală la doze mari – nefrită interstițială, necroză tubulară, insuficiență renală cronică;

Rabdomiolize = distrugeri ale muşchilor striați;

Erupții cutanate – eritem pigmentat fix, prurit; ATENȚIE!! Cosensibilizare cu sulfonamide şi procaină;

Intoxicația acută:

La doze duble față de cele maxime de 3g/zi;

Efect letal la 25 g/zi;

Antidot specific – Acetilcisteina, administrată în primele 12 ore.

Farmacoepidemiologie – Contraindicații:

insuficiență hepatică şi renală;

PRECAUȚII: durata tratamentului peste 5 zile, numai cu avizul medicului;

ATENȚIE!! A nu se lăsa la îndemâna copiilor, în special preparatele pentru copii (suspensii pentru administrare p.o., comprimate masticabile).

Farmacoterapie şi farmacografie – Indicații – ca analgezic-antipiretic, singur sau în asociere cu alte analgezice-antipiretice:

algii uşoare şi moderate – nevralgii, mialgii, cefalee, dismenoree;

febră de etiologie diversă – infecții microbiene şi virale;

antipiretic de elecție la copiii mici, în viroze – caz în care AAS este contraindicat din cauza riscului de sindrom Reye;

dureri reumatice.

5.2. ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (AINS)

5.2.1.Inflamația – este un proces biologic complex reprezentat de fenomene homeostatice de reacție a organismului față de agresiuni de origine neimunitară (fizice, chimice, infecțioase) sau imunitară (autoimunitate, alergie etc.).

Considerat cel mai vechi aspect al răspunsului imun (d.p.d.v. filogenetic), este o reacție de apărare, esențială pentru supraviețuirea organismului (în prezența agenților patogeni şi a leziunilor tisulare) dar, în unele cazuri, scăpată de sub un control riguros, devine un fenomen patologic, o adevărată boală.

5.2.2. AINS sunt substanțe ce fac parte din grupa analgezicelor neopioide la care predomină acțiunea antiinflamatoare, fiind utilizate în scop analgezic şi antiinflamator.

5.2.2.1.Farmacocinetică:

diversitatea chimică a AINS are drept consecință o gamă largă de caracteristici farmacocinetice;

totuşi, din acest punct de vedere, AINS posedă unele proprietăți generale comune:

aproape toți compuşii sunt acizi organici slabi;

cele mai multe sunt bine absorbite digestiv iar alimentele nu le modifică substanțial biodisponibilitatea;

cele mai multe AINS sunt metabolizate hepatic în proporție ridicată, excreția renală fiind cea mai importantă cale de eliminare;

toate AINS pot fi găsite în lichidul sinovial după administrări repetate.

5.2.2.2.Farmacodinamie – AINS prezintă următoarele acțiuni:

acțiune antiinflamatoare – relativ mai redusă față de antiinflamatoarele steroidiene, care variază în intensitate între diferitele substanțe;

acțiunea analgezică – comparabilă cu cea a AAS sau a paracetamolului;

acțiunea antipiretică – nu este utilă terapeutic;

acțiunea antiagregantă plachetară – prezentă la AAS, indometacină, fenilbutazonă;

inhibarea contracțiilor uterine (acțiune tocolitică) – AAS, indometacină, fenilbutazonă.

5.2.2.3. Mecanism de acțiune – mecanismul acțiunii antiinflamatoare a AINS, incomplet cunoscut, cuprinde:

a. diminuarea biosintezei de PG prin inhibarea ciclooxigenazei (COX-1, COX-2) reprezintă un mecanism extrem de important:

AINS clasice inhibă ambele tipuri de COX;

Inhibarea COX-2 explică efectele: antiinflamator, analgezic şi antipiretic;

Inhibarea COX-1 explică o serie de RA de felul lezării mucoasei gastrointestinale sau afectării toxice a rinichiului;

Inhibitorii selectivi şi specifici de COX-2 au proprietăți antiinflamatoare şi analgezice cu risc mai mic de RA obişnuite la AINS clasice;

b. variate AINS au, posibil, mecanisme adiționale de acțiune:

inhibarea celulelor inflamatorii (cum ar fi PMN neutrofile) cu diminuarea formării de endoperoxizi şi radicali liberi;

diminuarea formării şi acțiunii moleculelor de adeziune de către celulele epiteliale, leucocite, plachete;

inhibarea chemotaxiei celulelor inflamatorii;

inhibarea şi a lipooxigenazei (indometacină, diclofenac, ketoprofen) ş.a.

5.2.2.4. Farmacotoxicologie – Reacții adverse:

digestive:

discomfort gastric;

grețuri, vomă, diaree;

ulcer gastroduodenal;

hemoragie digestivă;

din acest p.d.v. AINS se pot clasifica:

cu cel mai mare risc: azapropazonă, fenilbutazonă;

cu risc intermediar: piroxicam, ketoprofen, naproxen, diclofenac;

cu cel mai mic risc: ibuprofen;

alergice: rinite, urticarie, erupții, edem angioneurotic, astm bronşic;

respiratorii: tuse, (febră), eozinofilie (cu infiltrate pulmonare, la alergici);

nervoase: cefalee, amețeli, stări confuzionale, halucinații, tulburări auditive (tinitus);

hematologice: anemie, trombocitopenie, anemie hemolitică (în caz de deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază), excepțional, aplazie medulară, agranulocitoză, **risc trombotic – pentru coxibe**;

hepatotoxice (rare);

retenție hidrosalină, insuficiență renală acută reversibilă (rar);

accidente severe (rareori): sindroame: Lyell, Stevens-Johnson, Reye.

5.2.2.5. Farmacoterapie:

AINS reprezintă medicația utilă în grade variate în tratamentul tuturor afecțiunilor reumatismale (inflamatorii, degenerative, articulare, extraarticulare);

S-au dovedit utile, de asemenea, în dureri postoperatorii, dureri neoplazice.

5.2.2.6. Recomandări şi preacuții:

sunt de preferat AINS cu riscul cel mai mic pentru tratamentul inițial, la dozele cele mai mici;

nu se utilizează asocieri de AINS;

inhibitorii selectivi de COX-2 nu se folosesc de rutină (în poliartrită reumatoidă, artroze), ci numai când sunt clar indicați (bolnavi cu risc crescut de RA gastrointestinale).

5.2.3. AINS clasice

5.2.3.1 Acizi carboxilici

a. Derivați de acid salicilic

Acid acetilsalicilic

cunoscut în special sub denumirea de aspirină, este esterul acidului salicilic cu acidul acetic.

Farmacocinetică – AAS se absoarbe relativ bine din tubul digestiv, Bd. medie fiind de 68%.

Farmacodinamie:

analgezic, antipiretic, antiinflamator, antiagregant plachetar;

dozele mari, depăşind 3 g/zi la adult, au efect antiinflamator;

Mecanism de acțiune – efectele analgezic, antipiretic şi antiinflamator se datoresc, în principal, inhibării de PG.

Farmacotoxicologie:

pirozis, gastralgii, grețuri, vome, microhemoragii gastrice;

retenție hidrosalină;

agravarea astmului bronşic;

alergii cutanate;

euforie;

tulburări de echilibru;

favorizarea hemoragiilor;

la copiii cu varicelă, gripă şi viroze respiratorii (sub 4 ani) poate produce sindrom Reye.

Farmacoterapie – reumatism poliarticular acut, poliartrită reumatoidă.

CI – gastrite, ulcer gastroduodenal, insuficiență hepatică, alergie la salicilați, diateză hemoragică.

Farmacografie – ca antiinflamator 3-4 g/zi în 3-4 prize.

Diflunisal

Este un derivat fluorurat al acidului salicilic.

Farmacocinetică – se absoarbe bine p.o., $T_{1/2}$=8-12 ore.

Farmacodinamie:

antiinflamator;

analgezic;

slab antipiretic.

Farmacotoxicologie – Contraindicații – asemănătoare AAS.

Farmacoterapie – poliartrită reumatoidă, artroze.

5.2.3.3. Benorilat

Esterul acetilsalicilic al paracetamolului;

Are proprietăți asemănătoare AAS şi aceleaşi indicații;

RA asemănătoare AAS, riscul sângerărilor digestive este mai mic.

5.2.3.4. Derivați de acid acetic

5.2.3. 4.1.Derivați de acid fenilacetic:Diclofenac

este unul dintre cele mai active AINS, cu tolerabilitate clinică deosebită.

5.2.3.5. Derivați de acizi carbociclici şi heterociclici acetici

5.2.3.5.1. Indometacina

Farmacodinamie – este foarte activ ca antiinflamator.

Farmacotoxicologie – RA mai frecvente la doze mari.

Farmacoterapie – poliartrită reumatoidă (şi alte boli reumatice inflamatorii), artrită acută gutoasă.

Sulindac
Farmacocinetică – prodrug al indometacinei.
Farmacotoxicologie – este ceva mai bine suportat ca indometacina.

Derivați de acid propionic
5.2.3.6.1.. Ibuprofen
- **Farmacocinetică** – absorbție rapidă p.o., Bd. >80%;

Farmacodinamie – la bolnavii cu poliartrită reumatoidă - eficacitate asemănătoare AAS;
Farmacotoxicologie – tulburări digestive cu o frecvență mai mică decât după AAS.
5.2.3.6.2. Ketoprofen
Farmacodinamie – efecte antiinflamatoare marcate (potență comparativă cu indometacina).
Mecanism de acțiune – inhibă atât COX cât şi LOX.

5.2.3.7.Derivați de acid fenamic (fenamați)
5.2.3.7.1. Acid flufenamic
Farmacodinamie – antiinflamator cu potență mare (asemănătoare fenilbutazonei), efect analgezic, comparativ slab.

5.2.4.Acizi enolici
Pirazolone
Fenilbutazona
Farmacodinamie – are predominant efect antiinflamator;
clinic eficace în spondilita anchilopoietică şi accesul de gută.
Farmacotoxicologie – greu suportată de bolnavi;
RA sunt frecvente şi determină oprirea tratamentului în 10-15% din cazuri.

5.2.4.2.Oxicami
Piroxicam
Farmacocinetică – după administrare p.o., absorbție digestivă rapidă;
$T_{1/2}$ – 48 ore (ceea ce permite administrarea unei singure doze pe zi).
Farmacodinamie – proprietăți antiinflamatoare marcate, fiind, de asemenea, analgezic activ.

5.2.5. AINS blocante selective sau specifice de COX-2
5.2.5.1. Blocante COX-2 selective
Meloxicam
Nabumetonă – prodrug, după metabolizare hepatică se transformă într-un derivat naftilacetic activ.
Etodolac
Nimesulid
5.2.5.2. Blocante COX-2 specifice
5.2.5.2.1.Celecoxib
Farmacodinamie – inhibitor specific COX-2.
Farmacotoxicologie – RA digestive mai reduse decât la AINS clasice.
Farmacoterapie – boala artrozică, poliartrită reumatoidă.

5.2.5.2.2. Parecoxib

Farmacocinetică – după administrare pe cale inj. este rapid hidrolizat enzimatic la nivelul ficatului formându-se valdecoxib, metabolit activ (deci parecoxib este un prodrug al valdecoxib).

Farmacoterapie – durere postoperatorie (tratament pe termen scurt).

6. EFECTELE NEDORITE ÎN TERAPIA CU OPIOIZI Victor Cojocaru, Dragos Pieptu

Clinica terapiei opioide presupune, invariabil, confruntarea cu o serie de manifestări cunoscute ca „efecte nedorite”. Acestea pot fi:

- *efecte secundare*, normale din punct de vedere farmacologic, dar care nu sunt urmărite ca ținte terapeutice şi chiar impietează evoluția pacientului;
- *efecte adverse* (care nu apar în mod obişnuit). Acestea sunt adevărate accidente de parcurs traseul terapeutic;
- *interacțiuni* cu alte medicamente pe care pacientul trebuie să le primească în cursul terapiei bolii. Ele trebuie, în egală măsură, cunoscute şi evitate, sau trebuie făcut apel la strategii particulare pentru a minimaliza şi elimina efectul lor.

6.1. Efectele secundare.

6.1.1. Constipația[1]este efectul secundar cel mai neplăcut şi cel mai general repetabil în cursul terapiilor cu opioide. Ea are un impact negativ extrem asupra pacienților şi, pentru categoriile care se află în fazele terminale ale cancerelor, sau pentru persoanele vârstnice, se poate complica starea generală şi genera tablouri toxice. De asemenea, prin efortul extrem al defecație care stimulează sistemul vagal, se poate constitui în cauză de deces.

Realitatea clinică a constipației ascunde o patogenie complexă[2]: blocarea contracției propulsive intestinale cu creşterea contracturii tonice, inhibarea secrețiilor intestinale, creşterea absorbției fluidelor din lumen ca urmare directă a blocării plexurilor nervoase myenterice.

Caracterul inexorabilal constipației derivă din faptul că acest efect farmacodinamic nu este dependent de concentrația în sânge a medicamentului. Efectul apare începând de la cele mai mici doze şi această trăsătură dictează una din regulile esențiale de conduită ale terapiilor opioide:

profilaxia constipației se începe în paralel cu administarea de opioid, începând chiar cu prima doză!!!

Terapia constipației constă în trecerea la un regim alimentar bogat în fructe şi legume crude, lactate, suplimentarea lichidelor. Farmacoterapia include laxative[3] de propulsie, de înmuiere, osmotice, saline şi lubrifiante ale lumenului intestinal, precum şi de prokinetice. Un interval supărător de mare poate fi întrerupt prin administrarea de antagonişti opioizi. Strategii diferite propun diminuarea efectului nedorit prin contracararea sa, strict în

periferie. Aşa este cazul Ipratopiului administrat prin inhalare. Acesta, datorită structurii cuaternare, nu ajunge la nivel central şi antagonizează receptorii cholinergici.

O altă strategie propune, după modelul amestecurilor levodopa-carbidopa din tratamentul bolii Parkinson, administrarea unui anatgonist opioid strict periferic: methyl-naltrhrexone. Acțiunea acestuia se extinde şi asupra altor efecte adverse digestive:

6.1.2. Grețurile şi vărsăturile. Fiziopatologia complexă a acestor manifestări ține în egală măsură de efectele generale ale clasei, de preparatul opioid folosit, de genotipul pacientului, de particularitățile afecțiunii care generează durerea, precum şi de medicația acesteia. Ca atare, terapia simptomelor emetizante este variată.

Cel mai ades folosită, Metoclopramida[4]. Ea are o acțiune centrală, blocând receptorii D_2 din Area postrema, precum şi o acțiune periferică, de blocare a receptorilor $5HT_4$ intestinali. La doze mari, blochează în aceeaşi Area postrema răspunzătoare de segmentul central al reflexului de vomă, receptorii serotoninergici $5HT_3$. Aceste mecanisme de acțiune fac ca medicamentul citat să poată fi eficace şi asupra constipației. Se mai utilizează, cu aceleaşi ținte, butirofenone (Haloperidol).

Folosirea antihistaminicelor vizează blocarea receptorilor H_1 din aceeaşi Aria postrema. Preferința terapeuților pentru reprezentanți de primă generație ai clasei (Hidroxizina, Prometazina, Ciclizina) oglindeşte folosirea efectelor benefice ale somnului asupra efectelor nedorite ale opioizilor.

6.1.3. Sedarea. Este uul din efectele farmacodinamice resimțite neplăcut de pacienții activi. Reducerea timpului de lucru efectiv, diminuarea capacității de concentrare şi de efectuare a activităților intelectuale, imposibilitatea de a şofa într-o manieră sigură reprezintă tot atâtea impedimente pe care terapiile opioide le induc ca efect farmacologic.

Cu toate că sedarea face parte din efectele supuse fenomenului de toleranță, aşa încât ea dispare în timp, atâta vreme cât doza administrată nu este mărită şi ea, uneori practicianul este nevoit să apeleze la contramăsuri[5]. Cum efectul sedării este unul cu localizare centrală, prin blocarea receptorilor opioizi ai Substanței reticulate, nu se poate apela (ca în cazul constipației, de exemplu) la antagonişti opioizi cu acțiune centrală. Ca atare, în unele cazuri, trebuie făcut apel la diverse preparate psihoanaleptice.

De la banala cafeină şi până la metamfetamine, variantele propuse au vădit, fie insufuciență, fie lipsă de complianță. Aşa se face că actualul consens în tratarea somnolenței induse ode opioizi acreditează Modafinilul[6], Donepezil, şi Methylphedinate[7], medicamente folosite în tratamentul Tulburării de atenție cu hiperactivitate.

6.1.4. Depresia respiratorie. Este o manifestare exterm de rară. Arareori inhibarea centrilor respiratori bulbo-pontini se petrece la doze terapeutice. Mecanismul este necunoscut. Manzke[8] şi colab. Sugerează că această hiperactivitate a receptorilor μ din Complexul Pre-Bötzinger poate fi combătută prin administrarea unor agonişti de receptor $5HT_{4A}$-R, receptori a căror supraexpresie se suprapune pe cea a receptorilor μ. Ambele tipuri de receptor fac parte din familia celor cuplați cu proteina G având efecte contrare asupra AMPc intracelular: opioidul descreşte, iar serotoninergicul eleveazǎ mesagerul secund. Exprientele lui Manzke[9] au fost confirmate parțial, dar pe piața medicamentului nu au apărut încă agonişti selectivi de acest gen.

Terapia imediată acreditată[10] până la momentul actual şi nu întotdeauna însoțită de succesul aşteptat, este reprezentată de administrarea de Naloxon.

6.2. Efecte adverse.

Dintre expectanțele pacienților, cele mai complicate sub aspectul abordării medicale sunt efectele de toleranță şi dependență.

6.2.1. Toleranța reprezintă nevoia de a creşte doza administrată în scopul obținerii aceluiaşi efect farmacologic. Nu toate efectele opioizilor sunt supuse fenomenului de toleranță (de exemplu mioza sau rigiditatea trunchiului), dar principala acțiune pe care prescrierea medicală o urmăreşte este una dintre acestea. Este o limitare inexorabilă a eficacității tratamentului cu care medicii se confruntă şi despre care trebuie să informeze pacientul.

„Resetarea” toleranței la un produs farmaceutic opioid reprezintă, în consecință, un deziderat extrem de valoros în economia terapiei antidureroase. În acest scop, s-au dovedit, până acum a fi eficiente doze mici de antagonişti[11]. Frica asupra Sindromului de abstinență care s-ar declanşa în momentul primirii de antagonist face, însă, ca pacienții să nu-şi dea cu uşurință consimțământul asupra acestei proceduri.

Cu mult mai primită (atât de pacient, cât şi de aparținători) ar fi (pentru că, pentru moment, datele provin din teritoriul pre-clinic şi au fost intens popularizate prin media)[12] administrarea unui antagonist NMDA folosit ca anestezic pediatric şi zootehnic: Ketamina[13]. Problema etică ce se pare că va apărea în cazul în care aceste date se vor confirma în clinică şi metoda va deveni habituală se referă la faptul că blocantul NMDA poate fi folosit el însuşi ca o substanță de abuz; ca atare, se pare că utilizarea sa imediată va fi rezervată suferințelor intratabile, aflate în ultimele faze de evoluție.

Pentru moment, metodologia care se aplică pentru a contracara toleranța este *rotația opioidului.* De aceea, o gamă cât mai largă de produse aparținând acestei clase şi forme de administrare din cele mai variate sunt absolut necesare pentru a putea face un management adecvat al terapiilor opioide. Aşa se face că, uneori, spre surpriza pacientului, un opioid aflat intr-o clasă inferioară de eficacitate, care uneori a fost folosit până la epuizare într-una din etapele anterioare, se dovedeşte a fi, deodată, din nou potent în contracararea durerii.

Cu toate acestea, fenomene de toleranță încrucişată pot ridica bariere greu de anticipat pentru clinician. Acesta se poate confrunta cu fenomene de rezistență neaşteptată a durerii la preparatul opioid şi, din nefericire, puține sunt noutățile de specialitate carel-ar putea ajuta. Prevenirea unor astfel de situații poate fi făcută apelând la coanalgezice. Dintre acestea, antidepresivele (triciclicele, antidepresivele duale), timoizolepticele antiepileptice (Gabapentina şi Pregabalina) s-au dovedit în măsură să moduleze eficacitatea tratamentelor opioide[14].

6.2.2. Dependența este necesitatea auto-administrării unei anumite substanțe. Ea este considerată un comportament de abuz atunci când survine în pofida avizului medical. Numeroase alte substanțe, cu efect benefic pentru menținerea stării de sănătate a organismului, îi impun pacientului să devină dependent față de ele, fără să fie percepute însă în lumina ostracizantă pe care substanțele de abuz (opioidele cuprecădere) au căpătat-o. Spre exemplu, betablocantele, substanțe mult folosite în terapia hipertensiunii determină o dependență temeinică iar întreruperea lor bruscă declanşează un sindrom de abstinență a cărui gravitate poate merge până la deces. Nimeni nu acuză însă aceste substanțe. În percepția generală, dependența la opioide s-a asociat imaginii sordide a opiomanilor stradali şi a lumii

interlope. Căutătorii plăcerii în opium au făcut, în felul acesta un imens deserviciu bolnavilor aflați în suferință dureroasă. Lumea preferă, în consecință, mai degrabă, să lase un bolnav în dureri, de teama ca, nu cumva, vreo plăcere orgasmică declanşată de opioidul utilizat să facă din acesta un condamnat la căutarea veşnică a drogului...

Particularitatea pe care tratamentele opioide ale afecțiunilor extrem de dureroase a convins, însă lumea medicală de o realitate negată mult timp:

Opioidele NU provoacă niciun fel de plăcere pacienților aflați în suferințe dureroase!

Singurul „extaz”, dacă folosirea acestui cuvânt poate fi permisă cu ghilimele de rigoare, pe care opioidele îl provoacă acestor oameni este materializat de dispariția chinului dureros[15]. Ca atare, comportamentul de căutare a opioidului este condiționate de prezența parazită şi handicapantă a simptomatologiei dureroase. acest comportament poate fi în mod greşit interpretat drept *adicție* (comportamentul de căutare a drogului care ocupă prim-planul existenței, car rezultat al prezenței simultane a dependenței fizice şi psihice). În acest caz, vorbim despre *pseudo-adicție*[16]. Acest fapt face ca, odată vindecată cauza şi durerea odată înlăturată, sindromul de abstinență declanşat la întreruperea administrării să fie blând şi uşor de rezolvat de către medic.

Puținele raportări ale adicției rezultate în urma unui tratament opioid al durerii sunt de fapt, forme deja prezente ale unei dependențe reale sau virtuale. O personalitate puternic predispusă la adicție, care a avut deja experiențe de tipul utilizării „recreaționale” a unui opioid, cu posibile alte dependența la alte substanțe de abuz prezente simultan, poate declanşa adicția cu mare probabilitate. Asta nu înseamnă însă privarea acestor persoane de oportunitatea folosirii opioidelor pentru tratarea durerilor lor. Dimpotrivă[17], se pare că pragul de sensibilitate la durere este cu mult mai coborât la dependenți, iar aceştia simt durerile cu o intensitate mai mare.

6.2.3. Reacțiile alergice. Manifestările alergice reprezintă un efect advers relativ frecvent pentru opioide. Manifestările alergice au, probabil, ca punct de plecare efectul farmacologic al degranulării mastocitare. Eliberarea de histamină consecutivă poate declanşa numai prurit sau rush. Alteori acest neuromediator poate precipita orice manifestare din clasa reacțiilor alergice, de la erupții urticariene sau edem Quinke şi până la criza inițială care anunță instalarea unui astm bronşic cu importantă componentă alergică. O astfel de complicație necesită de multe ori, întreruperea tratamentului cu preparatul opioid, intervenția de urgență, protecția cu antihistaminice şi corticosteroide. Propria noastră experiență tinde să considere că sărurile sulfatate au un potențial alergogen mai ridicat decât produşii hidrogenați.

6.3.Efecte neavenite de importanță secundară sau mai puțin reclamate.

6.3.1. Rigiditatea trunchiului. Este un efect secundare care are ca substrat contractura musculaturii latero-vertebrale. La şoarece, acest efect este spectaculos şi provoacă ridicarea cozii sub forma unui S italic: Efec Straub. La om, această contractură nu este de o asemenea intensitate, încât să necesite contracararea terapeutică.

6.3.2. Mioza. Şi ea este un efect secundar neglijabil în economia tratamentului. De regulă, nu este în măsură să afecteze mecanismele de acomodare a vederii şi nu necesită

corecție optică. Apare mai accentuat, de regulă, la începutul tratamentelor sau la creşterea semnificativă a dozelor sugerând că este supusă fenomenului de toleranță[18].

6.3.3. Creşterea tonusului aparatului urinar. Principala manifestare a acestei afectări este retenția urinară. Efectele asupra filtrării glomerulare şi asupra secreției hormonului antidiuretic sunt de intensitate extrem de mică şi nu necesită intervenția medicului. Retenția urinară se rezolvă prin sondaj vezical. După câteva asemenea episoade, pacientul îşi reia funcțiile micționale într-o maieră cvasinormală. De utilitate se poate dovedi şi administrarea de Methyl-Nalthrexone[19].

6.3.4. Colica biliară. Developează de multe ori şi o suferință biliară cronică, dar este, cu precădere, cauzată de efectul secundar de contracție a sfincterului lui Oddi. Necesită intervenția energică şu antispastice, relaxante ale musculaturii netede şi uneori, analgezice suplimentare antiinflamatorii şi antibiotice.

6.3.4. Scăderea libidoului şi efectele endocrine. Cu toate că prejudecățile, în special cele de natură religioasă, tind să ascundă scăderea apetitului şi a performanțelor sexuale, impactul pe termen lung a acestor efecte secundare este remarcabil şi trebuie făcut cunoscut pacientului pentru a fi compensat odată cu apariția sa. Se apelează, considerând contextul clinic, la terapii de substituție sau considerarea terapiei cu Buprenorfină[20].

Retenția hidrică datorată inhibării ADH îmbracă caracterele cunoscute ale acesteia şi poate fi contracarată prin administrarea de diuretice, în special în cazul creşterilor valorilor tensiunii arteriale.

Mecanismele fiziopatologice consistă în inhibarea secreției de testosteron pentru bărbați. La femei, efectele endocrine se datorează stimulării secreției de prolactină. ca atare, trebuie luate în considerare terapii compensatorii cu inhibitoare ale secreției hipofizare de prolactină de tipul Bromocriptinei[21].

6.4. Aspecte particulare ale preparatelor opioide şi interacțiuni medicamentoase.

6.4.1. Morfina. Cel mai vechi compus opiaceu izolat a fost intens utilizate şi, ca atare, este relativ bine cunoscut. Niciunul din efectele sale secundare sau adverse nu a fost în măsură să pună bariere consumului său ilicit şi asta dă adevărata măsură a tolerabilității sale.

Multor substanțe şi s-au raportat interferențe cu metabolismul morfinic prin blocări ale căii morfin-3-glicuronid (metabolitul fără acțiuni opiatidergice) în detrimentul metabolitului potent, morfin-6-glicuronid. Aceste substanțe care păreau să crească eficacitatea morfinei, tamoxifen, diclofenac, carbamazepină, antidepresive ne-triciclice, benzodiazepine, s-au dovedit a nu fi relevante clinic[22]. Doar ranitidina s-a demonstrat capabilă să blocheze metabolizarea, într-o mică măsură, probabil prin inhibarea enzimelor pe cele responsabile de 3` conjugare din grupul uridin 5'-diphosphate glucuronyltransferaselor[23], crescând raportul seric în favoarea metabolitului 6-conjugat.

Totuşi, s-a raportat folosirea cu succes a rifampicinei[24] într-o strategie terapeutică, alături de morfină, pentru ca, prin efectul său inductor enzimatic, să înlăture pruritul şi să facă morfina, tolerabilă. Nu sunt date dacă, nu cumva, co-administrarea de rifampicină nu diminuează şi acțiunea analgezică.

6.4.2. Codeina. Efectele acestui derivat opiaceu sunt extrem de inegale în populaţie datorită plajei mari de heterogenie a tipurilor de citocromi P450. există populaţii insensibile la acest medicament. Paradoxal un efect secundar banal, greaţa, apare mai ales la doze mici şi dispare la doze mari de codeină. Acest fenomen este atribuit comportamentului competitiv pe diferiţii receptori ai zonelor chemoreceptoare trigger.

Variabilitatea metabolică face posibile şi interacţiuni semnificative, atât cu inductori enzimatici (care îi scad efectul) bupropion, celecoxib, cocaină, cimetidină, cât şi cu inhibitori enzimatici (care îi cresc efectul): rifampicina şi dextromeazona.

Recent a fost identificată în populaţia generală o categorie purtătoare a unei dubluri a genei CY2D6, aşa-numiţii metabolizatori ultra-rapizi, care transformă repede şi eficace codeina în codeina-6-glucuronid, sau în morfină şi pe aceasta în morfin-6-glucuronid, la care acest medicament se dovedeşte extrem de potent. Ca atare, au fost avertizaţi specialiştii despre această proprietate care face ca sugarii mamelor din acest grup aflate sub tratament cu codeină să se afle în pericol potenţial de detresă respiratorie. Considerăm că interdicţia privează această categorie de un tratament eficient sau pe sugari, de produsul matern. Avertizarea ignoră, se vede trăsătura farmacocinetică prin care un mare procent din morfina administrată oral este inactivată în stomac. O atenţie mai mare asupra limitării dozelor folosite de mame este, totuşi, binevenită.

6.4.3. Dihydrocodeina. Fiind un metabolit minor al codeinei, DHC are aceleaşi trăsături potenţiale ca substanţa părinte. Nu se citează interacţiuni majore (exceptând IMAO dar această clasă este prohibită în România, ceea ce scuteşte pe terapeuţi de multe griji).

6.4.4. Hydrocodona. Este, de fapt, un pro-drog similar structural cu codeina. Acţiunea sa pe receptorul μ este aproape neglijabilă dar CYPD6 îl aduce prin 3.demetilare la hydromorphon, un produs cu accentuată afinitate pentru receptorul opioid. Ca atare, slabii metabolizatori sau administrarea de inhibitori ai CY2D6, cum este rifampicina, abolesc practic efectul analgetic.

6.4.5. Oxymorphon. Preparatul nu este afectat de CYP 2D6 sau CY3A4. Singurele referinţe despre efecte adverse, datorate se pare toxicităţii fetale, apar la parturientele care il folosesc pentru durerile travaliului, cazuri în care s-au semnalat detrese respiratorii severe la nou-născuţi[25].

6.4.6. Hydromorphon. Aflat la competiţie cu morfina în intervenţiile de urgenţă, administrarea preparatelor poate genera transpiraţie abundentă[26]. În rest, se citează[27] efectele clasei.

6.4.7. Metadona. Medicament cu farmacologie complexă, metadona are câteva particularităţi de care trebuie ţinut seama. Toleranţa sa se suprapune numai parţial pe a opioidelor, restul activităţii fiind orientată spre blocarea receptorilor NMDA. Variabilitatea populaţională este importantă, medicamentul fiind un amestec racemic, fiecare compus, ca şi fiecare cale metabolică având variantele sale. Apelul la proprietăţile sale de slab euforizant şi la timpul lung de acţiune îl selectează, printre altele, pentru terapia durerii, caz în care trebuie ţinut cont de acţiunea inhibitorilor de CY3A4 care îi măresc potenţa, cum este cazul coanalgezicelor de tipul Venlafaxinei. Aceeaşi acţiune de mărire a toxicităţii se raportează şi pentru ciprofloxacină[28].

Scad efectul metadonei, de asemenea, Abacavir, Amprenavir, barbituricele, Carbamazepina, Efavirenz, Acidul fusidic, Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Nevirapine, Primidona, Fenitoina, spironolactona.

Elevează efectele metadonei: Zafirlukast, Zileuton, Amiodarona, Diltiazem, Quinidina, Cimetidina, Delavirdine, Diazepamul, Dihydroergotamina, Disulfiramul, Fluconazole.

Cea mai importantă reacție adversă pe care metadona o poate produce este reprezentată de acțiunea bradicardizantă[29], precum şi prelungirea intervalului P-Q. La pacienți cu P-Q lung congenital, sau la doze mari, se pot crea condițiile pentru apariția Torsadei vârfurilor.

6.4.8. Fentanyl. Metabolizarea extensivă hepatică la compuşi inerți sau netoxici şi concentațiile sangine relativ mici realizate de PCA sau de patch-uri fac din Fentanyl una din cele mai sigure forme de tratament. Raportări cu caracter colocvial semnalează accidente de supradozare prin lipsa îndepărtării patch-urilor folosite.

6.4.9. Meperidina. S-au semnalat cazuri de creştere a toxicității prin acumulare în special (dar nu exclisiv) la pacienții cu funcție renală afectată. Toxicitatea[30] nu este reversibilă la antagonişti opioizi. Ea se manifestă prin clonus multifocal, modificări al dispoziției, tremurături.

6.4.10. Tramadol. Amestecul racemic cunoscut sub această denumire are efecte agoniste μ şi de inhibare a recaptării de serotonină. S-au citat multiple cazuri de interacțiuni[31] medicamentoase cu apariția de Sindrom serotoninic la asocierea cu antidepresive care au această acțiune (triciclice, Inhibitoare selective şi duale de recaptare a serotoninei, Trazodonă, Nefazodonă, Mirtazapină). De remarcat că toate aceste antidepresive sunt cotate şi folosite în schemele de durere pe post de co-analgezice.

6.5. Bibliografie:

1. Jakob LS, Pharmacology, 4th Edition, *Williams & Wilkins,* Philadelphia-Baltimore-Hong Kong-London-Munich-Sydney-Tokio, 1996.
2. Berde C, Nurko S, Opioid Side Effects – Mechanism-Based Therapy, *NYJM* 2008, 358; 22: 2400-2402.
3. Galligan JJ, Vaner S, Basic and Clinical Pharmacology of New Motylity Promoting Agents, *Neurogastroenterol Motil* 2005, 17: 643-653.
4. Herdon MC, Jackson II KC, Hallin PA, Management of Opioid-Induced Gastrointestinal Effects In Patients Receiving Palliative Care, *Pharmacotherapy 2002*, 22(2): 240-250.
5. Zgierska A, Brown R, Zuelsdorff M, Brown D, Zhang Z, et al, Sleep and daytime sleepiness problems among patients with chronic noncancerous pain receiving long-term opioid therapy: a cross-sectional study, *J Opioid Manag* 2007; 3(6):317-27.
6. Webster L, Andrews M, Stoddard G, Pain Medicine, 2003, 4(2): 135-140.
7. Rybaczick AM, Pharmacologic Treatment of Opioid-Induced Sedation In Chronic Pain, *The Annals of Pharmacotherapy* 2005, 39(4): 727-731.

8. Manzke T, Guenther U, Ponimaskin EG, Haller M, Dutschmann M, et al., 5-HT_{4a} Receptors Avert Opioid-Induced Breathing Depression Without Loss of Analgesia, *Science* 2003, 301, 226–229.
9. Eilers H, Schumacher MA, Opioid-induced Respiratory Depression: Are 5-HT_{4a} Receptor Agonists the Cure? , *Molecular Interventions* 2004, 4:197-199.
10. Sarton E, Luc T; Dahan A, Naloxone reversal of opioid-induced respiratory depression with special emphasis on the partial agonist/antagonist buprenorphine, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2008;605:486-491.
11. Litman JE, Enhanced Analgesia With Opioid Antagonist, *Journal of Palliative Medicine* 2006, 9(6): 1250-1253.
12. Schulte H, Sollevi A, Segerdahl M, The Synergistic Effect of Combined Treatment with Systemic Ketamine and Morphine on Experimentally Induced Windup-Like Pain in Humans, *Anesthesia & Analgesia* 2004, 98(6):1574-1580.
13. Chung WJ, Pharo GH, Succesfull Use of Ketamine Infusion in the Treatment of Intractable Cancer Pain in an Outpatient, *Journal of Pain and Symptom Management* 2007, 33(1): 2-5.
14. Pharo GH, Zhou L, Controlling Cancer Pain With Pharmacotherapy, *JAOA* 2007, 107(7): 22-32.
15. *** Pain and substance misuse: improving the patient experience. A consensus statement prepared by The British Pain Society in collaboration with The Royal College of Psychiatrists, The Royal College of General Practitioners and The Advisory Council on the Misuse of Drugs, *The British Pain Society*, London, 2007.
16. Weissman DF, Haddox J.D, Opioid pseudoaddiction: An iatrogenic syndrome, *Pain* 1989, 36, 363-366.
17. *** Public Policy Statement on the Rights and Responsibilities of Healthcare Professionals in the Use of Opioids for the Treatment of Pain, Adopted by American Society of Addiction Medicine April 1997; consensus revision adopted April 2004, Adopted by AAPM Board of Directors, March 2004, Adopted by APS Board of Directors, March 2004, http://www.pcssmethadone.org/pcss/documents2/ASAM_HealthCareProfessionals.pdf la 10.05.2009.
18. Collars J, Larson M, Tollerance to Miotic Effects of Opioids, Anesthesiology 2005, 102(3): 701.
19. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R, Druh-Induced Urinary Retention: Incidence, Management and Prevention, *Drug Saf* 2008, 31: 373-88.
20. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Liechtermann D, et al, Plasma Testosterone and Sexual Function In Man Receiving Buprenorphine Meintenance For Opioid Dependence, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005, 90, 1 203-206.
21. Földes J, Váradi A, Gara Á, Bános C, Vargha P, et al, Effects of methysergide, bromocriptine and naloxone on prolactin, growth hormone and TSH release induced by d-Met^2,Pro^5-enkephalinamide in man, *Psychopharmacology (Berl.),* 88(3): 331-335.
22. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H, Opioid Pharmacology, *Pain Phisician: Opioid Special Issue* 2008, 11:S133-S153.
23. Aasmundstad TA, Morland J, Differential Inhibition of Morphine Glucuronidation in the 3- and 6-Position by Ranitidine in Isolated Hepatocytes from Guinea Pig, *Pharmacology & Toxicology* 1998, 82(6):272-279.

24. Mercadante S, Villari P, Fulfaro F, Rifampicin in Oioid-Induced Itching, *Support Care Cancer* 2001, 9: 457-468.
25. Ransom S. Oxymorphone as an obstetric analgesica clinical trial, *Anesthesia* 1966,21:46471.
26. Vinit J, Devilliers H, Audia S, Leguy V, Mura H et al, Excessive sweating related to hydromorphone, *Rev Med Interne* 2009, 30820: 190.191.
27. Hong D, Flood P, Diaz G, The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia, *Anesth Analg* 2008, 107(4):1384-1389.
28. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E, Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions, The Lancet 2000, 356; 9247: 2069-2070.
29. Aswath ML, Ajjan M, Cullclasure T, Methadone-Induced Bradycardia, Journal of Emergency Medicine 2005, 29; 1: 73-75.
30. Clark RF, Wei EM, Anderson PO, Meperidine: Therapeutic Use and Toxicity, *J Emerg Med* 1995, 13(6):797-802.
31. Medhrpour M, Intravenous Tramadol-Induced Seizure: Two Case Reports, *IJPT* 2005, 4:146-147.

7. MANAGEMENTUL PROBLEMEI DEPENDENȚELOR LA OPIOIDE ŞI RELAȚIA MEDIC-PACIENT Victor Cojocaru

7.1 Tensiuni şi neînțelegeri în terapia opioidă.

Terapia opiodă nu este, la niciun nivel, una scutită de griji şi de semne de întrebare. Nu s-a produs încă o schimbare în percepția lumii medicale şi a societății capabilă să ducă raportările consumului de opioide în scopuri medicale la valori apropiate standardelor europene. În ultimă instanță, din punctul de vedere al tratării durerii, medicina din România nu a ajuns încă la decența cuvenită. Persistă încă o formă de Opoifobie. Aproape fiecare om a reținut din miturile apărute pe timpul în care morfina era prescrisă numai de oncolog în stadiile terminale că Morfină = moarte iminentă. În afară de această convingere primitivă că opioizii ar precipita decesul, populația este speriată de marea confuzie pe care o produce termenul de dependență. Masmedia practicată uneori la un nivel al maximei stupizenii întreține această spaimă.

Ca atare, chiar şi cei mai instruiți dintre pacienți confundă adicția cu toleranța şi pseudoadicția cu adicția propriu zisă. În accepțiunea şablonului acesta de gândire, opioidele şi mare parte din medicația sferei psihice sunt asociate cu imaginile decrepite ale narcomanilor ajunşi oameni ai străzii. Nu se face niciun fel de diferență între sărmanii suferinzi de boli care-i țin imobilizați, care le induc suferințe atroce determinându-i să caute cu disperare orice şansă de ameliorare a durerilor lor şi consumatorii de plăceri stradale.

Eticheta de dependenți este pusă de oameni care fără să ştie, fără a fi adictivi depind la rându-le de medicamente pe care nici nu s-ar gândi că sugerează adicția. S-a gândit vreodată vreun diabetic care îşi cere impetuos rețeta de insulină că aceasta este o manifestare pseudo-adictivă? Cum etichetează oare neliniştea pe care o simte un cardiac atunci când îşi dă seama că a trecut ora la care trebuia să îşi ia medicamentul betablocant şi acesta nu îi este la indemână? Sunt şi acestea dependențe iatrogene care nu par a deranja pe nimeni. Ipocrizia aceleiaşi societăți care a acceptat fumatul şi continuă să accepte alcoolul ca pe o trăsătură a normalității tranşează şi această graniță nedreaptă între opioizi şi restul medicamentelor.

Cealaltă confuzie, ce merge mână în mână cu prima, pune pe nedrept, semn de egalitate între circuitele prin care se procesează plăcerea şi cele prin care se reprezintă durerea. Aceasta este într-adevăr una din senzațiile primare achiziționate de pe scara evolutivă pentru a asigura declaşarea mecanismelor de activare ale Sistemului Nervos Simpatic. Dar nu poate fi limitată la senzorium şi la neplăcerea emoțională elementală. Circuitele de procesare ale celor două senzații pe care se clădeşte întregul nostru sistem de valori nu se suprapun decât în mică măsură[1,2]. Faptul că, în folosirea analgezică a opioidelor, în circuitele de reprezentare a plăcerii, în comunicarea dintre neuronii Ariei Tegmentale Ventrale şi Nucleus Accumbens[3] recompensa, elementul cheie care stabileşte statutul funcționării vicioase din adicție nu este reprezentată de euforie, ci de încetarea durerii, determină ca extrem de puține cazuri să continue a căuta drogul după înlăturarea cauzei dureroase[4].

Aceste aspecte fac ca, în aceste adicții speciale, pseudoadicții de fapt, terapia să fie cu mult mai eficientă, iar cravingul (comportamentul de căutare a drogului) şi recăderile, odată durerea înlăturată, să fie practic absente.

Avem încă idei preconcepute şi spaime nedeclarate că adoptarea unor asemenea atitudini în cursul activității terapeutice ar putea aduce consecințe extrem de neplăcute asupra propriilor noastre persoane. O declarație a profesorului David Joranson, raportor OMS în problema legislațiilor de reglementare a prescrierii medicale a opioizilor afirma că, în Statele Unite, lumea interlopă a drogurilor este o sursă pentru creşterea consumului de medicație analgezică[5]. Dar lumea interlopă deschide şi uşa cabinetului.

Organele ministerului de interne par să fi sesizat că, atâta timp cât se respectă legea (şi această lege există) lumea medicală nu va fi deranjată. Din nefericire, şi la noi au apărut deja „pacienții profesionişti", cei care profită de evidența handicapului lor pentru a juca rol de dealeri de medicamente pe piața stradală a opioizilor.

Au apărut, de asemenea, tentative de fraudă prin falsificarea prescripțiilor medicale şi medicii care asigură astfel de asistență se pomenesc chemați ca martori, lucru de loc plăcut, de altfel. Este însă o parte integrantă a meseriei de care nu avem voie să ne derobăm şi o dovadă nemijlocită a importanței sociale a statutului de clinician.

Şi în vest s-a înțeles că nu medicii sunt aceia care ridică valorile traficului şi utilizării în scopuri „recreative" a opioidelor. Arareori, câte un cadru medical[6], de cele mai multe ori dependent la rândul său, se transformă în furnizor, dar participarea sa este deconspirată repede şi impactul pe care îl are nu este semnificativ

Dar problema asimilării unor noi conduite terapeutice nu va fi nici pe departe cea care va genera bătăi de cap. Faptul că fiecare cabinet, ambulanță, trusă de urgență va fi dotată cu derivați opiacei poate constitui pentru medicii ce vor trebui să asigure garanția manipulării acestor preparate un important factor de stres. Şi asta, mai ales că, din prevederile legii vechi care funcționează încă, percepția generală asupra persoanei care manipulează astfel de substanțe, cu utilizare abia limitată la zone de la granița vieții, a fost aceea de potențiali infractori.

Creşterea adresabilității medicale la opioide va produce mutații social-comportamentale. În acest sens, un alt element de presiune asupra furnizorilor de asistență medicală va fi reprezentat de cei care vor căuta să procure drogul invocând dreptul la tratamentul durerii. Aceste situații inedite pentru noi au fost sintetizate, detaliate şi publicate de IASP (International Association for the Study of Pain) încă din 1999[7]. Rămâne ca, pe lângă trăsăturile generale ale fenomenului, trăsături care trebuie însuşite de lumea medicală autohtonă odată cu informațiile ştiințifice referitoare la utilizarea opiaceelor în terapia durerii, să se contureze şi trăsături specifice spațiului nostru economic şi cultural. Până atunci însă vom sublinia câteva elemente[8] necesare informării vitale pentru persoana care prescrie sau are în utilizare analgezice opiacee.

7.2. Procurarea ilicită a medicamentelor opiacee:

7.2.1. Falsificarea rețetelor: Tehnologiile informatice moderne permit obținerea unor falsuri de înaltă calitate astfel încât, aidoma vigilenței în utilizarea banilor, farmaciştii trebuie să urmărească cu mare atenție elementele de securitate ale imprimatelor ce vor fi puse în circulație pentru prescripțiile medicale. De asemenea, trebuie de fiecare dată verificată în

baza de date înregistrarea dreptului de prescripţie a medicului ce redactează reţeta. Prescrierea detaliată, repetată în cifre şi litere va preveni falsificările prin adăugări de caractere un rol deosebit de important urmând să-l joace respectarea regulilor de farmacografie, concordanţa între inscripţie şi instrucţie şi, nu în ultimul rând, cunoaşterea cutumelor şi „stilului" de prescriere a fiecărui medic, ştiut fiind faptul că acesta este un element de individualizare, deloc de neglijat. În ultimă instanţă, legătura dintre medic şi farmacist trebuie întărită printr-un canal de comunicare fiabil, astfel încât orice nelămurire să poată fi rezolvată fără efort.

7.2.2. Escrocheriile telefonice.-reprezină o variantă des întâlnită în ţările cu regimuri optime de tratament al durerii. Un scenariu de acest tip debutează cu un telefon primit la cabinetul medical prin care un fals organ de control, (Departamentul Antidrog spre exemplu) anunţă că la medic se va prezenta un escroc care va încerca să obţină o reţetă pentru eliberarea de opiacee. Ca atare medicul este sfătuit să dea curs solicitării, infractorul urmând să fie arestat în momentul în care va încerca ridicarea medicamentelor din farmacie.

7.2.3. Fraudele interne.-se referă la infracţiuni comise de angajaţi ai instituţiilor medicale care sustrag medicamente.

7.2.4. Furturi din exterior. Deturnarea medicamentelor de către elementele de criminalitate organizată la nivelul filierelor de aprovizionare şi depozitare medicală, cu sau fără participări interne.

7.2.5. Adresarea la cabinete multiple reprezintă o problemă dificil de rezolvat în lipsa unui sistem informatizat centralizat de stocare şi comparare a datelor. De aceea consultaţia mai ales în cabinetele de urgenţă sau de tranzit trebuie efectuată cu cea mai mare atenţie, evitându-se prescrierea sau eliberarea analgezicelor opiacee pentru mai mult de două-trei zile, sub rezerva obţinerii datelor complete din partea pacientului şi a medicului curant.

7.2.6. Prescrierile nediscriminatorii reprezintă pericole care pot apărea atât din lipsa de fermitate şi rigurozitate a medicilor dar şi dintr-o serie de factori imponderabili greu de cuantificat (oboseala generată de programul supraîncărcat, comportamentul persuasiv al solicitanţilor, familiaritatea cu pacientul, presiunea relaţiilor ierarhice şi colegiale, etc.).

7.2.7. Pacientul adictiv.

Se citează trei categorii de *căutători de medicamente în scopuri addictive*: dependenţii, infractorii (care urmăresc procurarea drogurilor în scopul vânzării lor pe piaţa neagră) şi pacienţii profesionişti (oameni cu afecţiuni evidente, uneori cu diformităţi vizibile cu ochiul liber, „angajaţi" de infractori în scopul procurării drogurilor).

- *Pacienţii dependenţi* pot semăna uneori destul de mult cu cei care solicită medicamentele determinaţi de afecţiunea lor dureroasă. Deseori ei pot apela la ilegalităţi pentru a-şi procura substanţa de abuz şi, din nefericire, nu pot fi identificaţi pe baza unor markeri imuabili. Cel mai adesea, invocă manifestări cefalalgice, dureri lombare sau sindroame dureroase atipice manifestări de care, în multe cazuri chiar suferă ca o consecinţă directă sau indirectă a addicţiei.

7.2.8. Suspiciunea adicției

O serie de semne pot orienta experiența medicului către *suspiciunea diagnosticului de addicție:*

-semnele de intoxicație: letargie, vorbire ebrioasă, lipsă de atenție şi concentrare, ataxie;

-semne de sevraj: frisoane, lăcrimare, rinoree, sialoree, diaforeză, grețuri, piloerecție, colici, diaree, etc.

De regulă, comportamentul dependenților face ca aceştia să fie mai agitați, să plângă uşor sau chiar să devină violenți dacă nu li se prescrie drogul. O altă nemulțumire a lor derivă din refuzul opiaceelor cu durată de acțiune lungă în favoarea celor cu durată de acțiune scurtă[9].

Unele categorii de persoane prezintă, într-adevăr un risc crescut în a dezvolta addicții. Pentru depistarea acestora poate fi folosit un chestionar special, (Opioid Risk Tool[10]) care să pună în gardă medicul despre susceptibilitățile psihologice ale pacientului dar atenția specială care trebuie acordată acestor cazuri nu le exclude sub nici o formă de la beneficiile unui tratament optim şi decent al durerii.

Chestionarul CAGE[11] recomandat de obicei de către formatorii în tratamentele opioide are puțină aplicabilitate directă în țara noastră datorită particularităților antropo-culturale legate ce consumul de băuturi alcoolice.

Dintre elementele ce pot orienta către componentă addictivă a pacientului, cităm şi (după Goldman[8]): violența şi insistența acuzelor prin care se revendică drogul (acuze care, totuşi, pot fi perfect reale), stocarea medicamentelor în perioadele de scădere în intensitate a durerii (justificabilă la pacienții sub-tratați sau cu perioade deosebit de intense ale aşa numitei Breaking Through Pain), solicitarea expresă a anumitor preparate (posibil justificată prin calitățile lor analgezice), procurarea de medicamente similare prin alte filiere medicale, creşteri în administrarea dozelor prescrise sau necomplianțe repetate la tratament (poate că justificabile uneori prin caracterul de excepție al cazului sau prin nepriceperea terapeutului), folosirea neautorizată a altor medicamente pentru tratarea unui alt simptom, relatarea unor efecte psihice ce nu au stat în intenția medicului, declararea, unor reacții adverse cel mai frecvent de tipul alergiilor la analgezice neopiacee sau la opiacee cu perioadă de acțiune lungă şi putere potență scăzută, împotrivirea la schimbarea terapiei către medicamente cu efecte adverse tolerabile însoțită de o pronunțată anxietate legată de posibilitatea revenirii simptomelor.

Alte simptome orientează terapeutul cu o valoare predictivă mai mare către diagnosticul de addicție: manifestări dissociale legate de medicamente (vinderea celor neopiacee, falsificarea rețetelor, împrumutul sau furtul unor doze de la alți pacienți, injectatrea preparatelor de uz intern, obținerea de rețete din alte tipuri de surse (veterinare de exemplu); de asemenea, utilizarea concurentă de alcool sau de alte substanțe ilicite, episoade de creşteri ale dozelor administrate şi de necomplianță la tratament, apelarea repetată la alți medici pentru rețete, episoade repetate de „pierdere” a rețetei, deteriorarea abilităților de inserție socială, familială, profesională, împotrivirea repetată la schimbarea terapiei în ciuda efectelor evident defavorabile ale substanței în curs de administrare.

Nu este exclusă însă nici prezenţa unei addicţii concomitentă cu afecţiunea ce necesită terapie analgezică tot aşa de bine cum tratamentul însuşi, în rarele cazuri menţionate mai sus, să fi provocat instalarea addicţiei. Testele de laborator pentru depistarea uzului de droguri trebuie, în această perspectivă, să devină o facilitate uzuală.

Trebuie ştiut că pentru primul caz medicul poate beneficia de chestionarul The Screening Instrument for Substance Abuse Potential (SISAP)[12]-un test rapid de 5 itemi, facil de utilizat, iar în al doilea caz, de un chestionar cu autoraportare de 26 de itemi, Pain Medication Questionaire (PMQ)[13] menit monitorizării pacienţilor aflaţi sub tratament cu opioide.

7.2.9. Atitudinea terapeutică

Totuşi, trebuie subliniată cu limpezime regula de aur care guvernează la nivel mondial medicina durerii, aceea că: „subiecţii ce prezintă tulburări addictive au aceleaşi drepturi la a li se trata durerea ca şi restul pacienţilor[14] iar luarea în consideraţie a terapiei opioide pentru aceştia trebuie abordată în aceeaşi manieră[15]". Durerea este o urgenţă iar tratamentul adicţiei nu va fi abandonat, ci se va institui deîndată ce durerea va fi rezolvată.

Pentru o bună gestionare a tratamentului este însă necesară instituirea între medic şi pacient a unui contract terapeutic de durată care să fie negociat şi semnat de ambele părţi astfel încât relaţiile dintre cele două părţi să aibă o bază obiectivă de fundamentare. Un astfel ce contract, încă neobişnuit pentru viaţa noastră medicală, cuprinde de regulă detalii despre consimţământul informat al pacientului, documentarea regimului dietetic, comportamental şi de medicaţie recomandat care să cuprindă date şi despre terapia non opioidă, despre riscul dependenţei dar şi metodologia terapiei addicţiei, date despre tipurile de monitorizare indicând metodele de verificare, programarea întâlnirilor, ş.a.m.d.

7.2.10. Infractorul. Spre deosebire de adictivi, *excrocii* au o aparenţă care inspiră încredere, folosesc vestimentaţie elegantă, limbaj elevat, sunt relativ bine instruiţi în ceea ce priveşte simptomatologia pe care trebuie să o invoce. Apar la înainte de terminarea programului, de regulă înaintea unui weekend sau a unei vacanţe (pentru a nu se putea cere referinţe telefonice), motivând graba (pot prezenta biletele de tren sau de avion), faptul că nu au putut contacta medicul curant, agravări neaşteptate ale afecţiunii de care pretind că suferă. Ei pozează în oameni cu funcţii importante, aflaţi în criză de timp, vizitează uneori mai multe cabinete medicale pe zi sau călătoresc în continuu. Caută uneori medici care sunt la rându-le adictivi sau şantajabili sau care au reputaţia de a prescrie reţete cu largheţe.

Pacienţii profesionişti au o aparenţă cu mult mai impresionantă decât realitatea clinică, în ciuda faptului că istoricul afecţiunii le certifică boala. Tratamentul extrem de îndelungat şi absenţa raportării fenomenelor de toleranţă pot să orienteze suspisiunea asupra necorectitudinii lor.

7.2.11. Strategii ale consultaţiei.

Strategiile pe care medicii trebuie să le adopte în scopul prevenirii acestor noi situaţii socio-profesionale constau în principiu în respectarea câtorva reguli clare:

-Identificarea obligatorie a pacientului. Escrocii evită sau caută să furnizeze date sau acte false în momentul identificării. Chiar dacă actele prezentate au aparența de normalitate, coerența şi concordanța dinte documente şi declarații poate trage uneori semnale de alarmă.

-Urmărirea detaliată a acuzelor pe care le invocă pacientul pentru identificarea unor eventuale comportamente relaționate cu consumul de droguri.

-Luarea legăturii cu medicul de familie al pacientului este un element de bază în acordarea credibilității.

-Urmărirea metodologiei etapizate de tratament a durerii conform protocoalelor terapeutice (spre exemplu, nu se prescriu opiacee de la prima vizită).

-Folosirea instrumentelor ajutătoare (teste de laborator, chestionare) în caz de suspiciune.

-Încheierea şi urmărirea etapizată a contractului terapeutic.

-Prescrierea rețetei respectând toate indicativele de securitate şi normele farmacografice.

-Prescrierea de rețete cu ridicare etapizată a dozelor (măsură pe care normele de aplicare a legii o prevăd).

-Respectarea politicii conform căreia discuțiile referitoare la activitatea medicală se desfăşoară numai în cabinet (fapt ce elimină posibilitatea escrocheriilor telefonice).

-Contactarea autorităților polițieneşti în cazul confruntării cu aspecte ilegale. Cu toată reticența specifică breslei şi perfect justificată de deontologia referitoare la secretul profesional trebuie avut în vedere că pacientura addictivă poate dezvolta comportamente violente, de la abuzuri verbale şi până la agresiuni fizice asupra personalului medical şi a familiilor acestuia, că nu de multe ori aceasta se află în legătură cu criminalitatea organizată, cea mai logică şi testat eficientă metodă o constituie colaborarea cu organele abilitate. Este bine să existe o convenție cu asistenta, un cuvânt cheie care să o anunțe în cazul în care medicul se simte în pericol, să apeleze de urgențăpoliția sau paza instituției medicale unde funcționează.

În pofida tuturor acestor aspecte mai puțin confortabile noile tratamente autorizate prin lege nu trebuie uitat că ele toate derivă din necesitatea asigurării unei mai bune îngrijiri a pacienților, scopul suprem al existenței meseriei de medic.

Pentru a încerca să risipim temerile şi reticențele pe care noutățile expuse le-au trezit, ne permitem să cităm din **Declarația publică a American Society of Addiction Medicine**:

„Medicii care îşi practică meseria cu bună credință şi care folosesc judecăți medicale rezonabile cu privire la prescrierea opioizilor pentru tratamentul durerii nu trebuie făcuți responsabili pentru comportamentele premeditat dezamăgitoare ale pacienților care reuşesc, totuşi, să-şi procure opioizi în scopuri ne-medicale".

7.3. ADENDA Instrumente de lucru pentru terapia opioidă

7.3.1. OPIOID RISK TOOL pentru aprecierea riscului de adicție la opioizi

(Webster LR, Webster RM, Pain Med 2005;6:432-442)

Cuantificare:
Risc neglijabil la scor mai mic sau egal cu 3
Risc mediu 4-7
Risc major la scor peste sau egal cu 8

	F	M
Risc familial Alcool Droguri Medicamente	 1 2 4	 3 3 4
Istoric personal Alcool Droguri Medicamente	 3 4 5	 3 4 5
Vârsta între 16-45	1	1
Abuzare sexuala în copilarie	3	0
DAHA, TOC, TAB, SCH, DEP	2 1	2 1

Figura 12: Opioid Risc Tool pentru depistarea riscului adictiv

7.3.2. SISAP- pentru aprecierea onirofiliei

Screening Instrument for Substance Abuse Potential (Instrument de lucru pentru potențialul abuz de drog)
(Coamb RB, Jarry JL Pain Res Manage 1996;1:155-162)

Intrebări predictive	Prudență la prescrierea pentru aceşti pacienți
Câte doze de alcool consumi pe zi?	La barbați, la peste 4 pe zi sau 16 pe saptămână
Câte doze de alcool consumi pe saptămână?	La femei, la peste 3 pe zi sau 12 pe saptămână
Ai consumat haşiş sau marihuana în anul trecut?	La persoane care au consumat
Eşti fumător?	La persoane fumatoare…
Câti ani ai	…şi mai tinere de 40 de ani

Figura 13: SISAP – instrument pentru depistarea potențialei filii față de substanțele de abuz

7.3.3. Chestionarul „CAGE"- pentru alcoolofilie

Chestionarul „CAGE" cuprinde 4 întrebari standard, la care pacientul poate raspunde afirmativ sau negativ. Un scor afirmativ peste **2** indica probleme legate de consumul de alcool

1. Cut down (Ati simtit nevoia de a întrerupe consumul de alcool?);
2. Annoyed (Sunteti suparat, deranjat de observatiile privind consumul de alcool?);
3. Guilt (Va simtiti vinovat din cauza excesului de alcool?);
4. Eye-opener drink (Aveti nevoia de a bea ceva dimineata pentru a putea sa va treziti?).

Figura 14: Chestionarul CAGE pentru alcoolofilie

7.4. Bibliografie

1. Sees KL, Clark HW. Opioid use in the treatment of chronic pain: assessment of addiction, *J Pain Symptom Manage.*, 1993;8(5):257-64
2. ***, A consensus document from the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine, Definitions Related to the Use of Opioids for the Treatment of Pain, February , 2001
3. Cojocaru V, Cojocaru LE, Mungiu OC, Algolagnia şi masochismul sunt entităţi nosologice distincte? Studiu chestionar în rândul studenţilor la facultatea de medicină a U.M.F. Iaşi, *Buletin de psihiatrie integrativă* 2005, X; 3 (23): 165-168.
4. http://www.nida.nih.gov/ResearchReports/Prescription/Prescription6a.html (The National Institute on Drug Abuse (NIDA) ,part of the National Institutes of Health (NIH) , a component of the U.S. Department of Health and Human Services. Last updated on Friday, February 4, 2005.)
5. Joranson DE, Gilson AM, Drug Crime Is a Source of Abused Pain Medication in the United States, *Journal of Pain and Symptoms Management* 2005, 30(4): 200-301.
6. Conlan MG, Medical Marijuana Provider Convicted of Drug Dealing, Zenger's Newsmagazine 2009, 23 Feb http://www.indybay.org/newsitems/2009/02/23/18572769.php la 10 mai 2009.
7. ***Pain 1999-An Updated Review, Refresher Course Sylabus, IASP Refresher Courses on Pain Management held in Conjunction with the 9th World Congress on Pain, August 22-27, 1999, Vienna Austria, IASP Press, Seattle, 1999.
8. Goldman Brian, Diagnosing Addiction and Drug-seeking Behavior in Chronic Pain Patients, în Pain 1999-An Updated Review, Refresher Course Sylabus, IASP Refresher Courses on Pain Management held in Conjunction with the 9th World Congress on Pain, August 22-27, 1999, Vienna Austria, IASP Press, Seattle, 1999, 99-106.
9. Lara K. Dhingra, PhD; Steven D. Passik, Rapid-Onset Opioids: Recognizing and Preventing Abuse, Addiction, and Diversion, CME/CE, http://www.medscape.com/viewarticle/533051, May 30, 2006
10. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Med*. 2005;6:432-442.
11. Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG, Screening for alcohol problems in primary care: Systemic review. *Journal of General Internal Medicine* 2000, 15(Suppl. 1), 65-66.
12. Coambs RB, Jarry JL. The SISAP: a new screening instrument for identifying potential opioid abusers in the management of chronic nonmalignant pain in general medical practice. *Pain Res Manage*. 1996;1:155-162.
13. Holmes CP, Gatchel RJ, Adams LL, et al. An opioid screening instrument: long-term evaluation of the utility of the pain medication questionnaire, *Pain Practice* 2006, 6(2):74-88.
14. ASAM, Public Policy Statement „Definitions Related to the Use of Opioids for the Treatment of Pain", Journal of Addicted Diseases, 1998, 17(2), 129-130.
15. Seddon R Savage, Chronic Pain and Disease of addiction: The Interfacing Roles of Pain Medicine and Addiction Medicine în An Updated Review, Refresher Course Sylabus, IASP Refresher Courses on Pain Management held in Conjunction with the 9th World Congress on Pain, August 22-27, 1999, Vienna Austria, IASP Press, Seattle, 1999, 115-123.

8. ASPECTE PRACTICE ALE TERAPIEI DURERII CRONICE NON-MALIGNE CU MEDICAȚIE OPIOIDĂ Victor Cojocaru

8.1. Aspecte ale fundamentării tratamentului

Datorită divergențelor de opinie privitoare la utilitatea intervențiilor opioide în durerile non-maligne, trebuie să clarificăm mai întâi conceptul de terapie a durerii cronice. Durerea este neîndoios o circumstanță imposibil de neglijat în ecuația unei afecțiuni cu caracter cronic. Ea este însă arareori prezentă pe toată durata bolii. Ea poate dispărea intermitent, își poate modifica atributele, poate fi influențată de terapia directă a afecțiunii cauzatoare.

De aceea, un tratament cu opioide a durerii dintr-o afecțiune cronică nu este cu necesitate unul prelungit la infinit. Atâta vreme cât rezultatele studiilor nu vor lua în seamă reversibilitatea sau, uneori, ireversibilitatea evolutivă a durerii, nici rezultatele înregistrărilor nu vor fi extrem de concludente.

Folosirea acestei clase este deja un capitol larg acceptat în cadrul medicinii paliative, geriatria acordând opioidelor importanța justă și cuvenită ca ultimă soluție de asigurare a decenței și demnității in pofida condițiilor precare ale sănătății și funcționalității vârstei a treia. Totuși, în ciuda faptului că Organizația Mondială a Sănătății nu a pus la dispoziție un ghid de utilizare cronică a medicamentelor opioide pentru afecțiuni non-maligne și non-terminale, eforturile pe care le depune în vederea redactării unui asemenea material[1] sunt, prin ele însele, un semn de validare și confirmare a acestei utilizări.

Ca atare, recomandările literaturii de specialitate sugerează o gestionare parcimonioasă a acestor tratamente. Se sugerează ca terapia opioidă să fie proiectată a fi administrată pe o perioadă finită, perioadă în care supravegherea atentă să lămurească terapeutul asupra existenței unor beneficii evidente. Abia apoi, dacă acest tratament inițial „de probă” se dovedește util și dacă pacientul nu dezvoltă manifestări adictive, se poate trece la planificarea unui tratament pe durată semnificativ mai mare.

Acest tip de abordare terapeutică nu ține cont, în schimb de principiul potrivit căruia chiar și o persoană adictivă are dreptul de a-i fi tratată corespunzător propria durere și, implicit, are dreptul de a beneficia de efectele opioizilor. Ba chiar, ținând cont de faptul că în adicții pragul durerii scade și morbiditatea crește, rezultă că dozele necesare acestor pacienți sunt mai mari, cum mărită trebuie să fie și atenția acordată lor. Cea mai potrivită atitudine în cazul acestora este, bineînțeles, tratamentul intraspitalicesc până la rezolvarea problemei adictive. Trebuie ținut cont că vârsta influențează în mare măsură comportamentul de creștere a dozei, acesta micșorându-se până aproape de ștergere la bătrâni[2].

De asemenea, nu trebuie confundată starea de bine obținută prin înlăturarea durerii cu euforia „orgasmică” a folosirii opioizilor în scopuri „recreative”. La fel, nu trebuie extinsă înlăturarea durerii prin opioizi la îmbunătățirea performanțelor de funcționare sau la accelerarea recuperării, circumstanțe care se apropie conceptual de definiția abuzului.

Trebuie specificat totodată că multe rezultate contradictorii din literatură pot fi datorate și marii variabilități între grupurile populaționale. Această variabilitate acoperă, la fel ca și în cazul tratamentelor din alte afecțiuni, și segmentele areactive din populație, cele cu dureri insensibile la opioide.

Realitatea din fundalul acestor considerații este dictată de miile de pacienți de pe tot globul care beneficiază de ajutorul opioidelor pentru a fugi din iadul propriilor dureri. Această şansă a evadării din suferință face, cel puțin din punctul de vedere al unui asemenea om, inutile orice statistici. Evidența faptului că pacienții cu suferințe dureroase NU dezvoltă adicție în urma administrării de opioide face ca această justificare principală a refuzului de a administra asemenea tratamente să nu fie deloc justificată. Studiul din 1980 făcut de Boston Collaborative Group a evidențiat că, numai 0,03% din 11 882 de pacienți cu tratamente opioide ale durerilor au dezvoltat adicție[3]. Portenoy[4], făcând o trecere în revistă a articolelor care descriau cazuri de tratamente cronice reuşite cu opioide a descoperit peste 100 de astfel de raportări. Este evident că, deja de la o asemenea cifră, principiul utilizării cronice a opioidelor în afecțiuni non-maligne nu mai poate fi ignorat.

Un alt impediment frecvent invocat față de uzul cronice este acela al pierderii efectului terapeutic prin inactivarea analgeziei induse de metaboliții 6-glicuronați. Realitatea a dovedit că şi această prezumpție este una greşită, scădere efectului terapeutic fiind doar expresia fenomenului de toleranță şi că, întocmai ca la pacienții canceroşi, prelungirea duratei tratamentului nu are niciun efect asupra glucuronidării[5].

Cel de al treilea motiv de refuz a tratamentului cronic cu opioide este cel al efectelor secundare care s-ar putea cumula. Realitatea a pus în evidență că, în ciuda unei aşteptate instituiri a unei toleranțe asupra efectului inhibitor al centrilor respiratori, pacienții care urmează tratamente îndelungate au apnee respiratorie nocturnă care impune administrarea oxigenului sub presiune[6]. Dezechilibrarea semnificativă a echilibrului gonadal în timpul terapiilor îndelungate cu opioizi a atras atenția asupra hipogonadismului masculin pe care acestea îl induc[7]. La rândul nostru, consultând izvoarele de pe internet care conțin discuții ale pacienților, am constatat semnalarea alarmantă şi repetitivă scăderii nivelului de testosteron la un număr de 8 pacienți, independentă de afecțiunile reumatologice datorită cărora utilizau opioizi , semn că evoluția stării pacienților sub astfel de lungi tratamente nu este nici pe departe uşor de anticipat.

8.2. Repere practice în utilizarea tratamentului cu opioide

În ciuda aparenței lor de aspecte secunde, neimportante, există câteva aspecte referențiale pentru orice tratament cu opioide. Ele trebuie consolidate ca puncte de reper încă de la început şi orice analiză ulterioară se face pornind de la acestea:

Orice medicație opioidă se face prin ***administrarea la ore fixe, după ceas.*** Astfel, pentru preparatele care se administrează la 4 ore, reperele orare sunt 6^{00}, 10^{00}, 14^{00}, 18^{00}, 20^{00}, 2^{00}. În cazul apariției durerii de tip răzbătător[8], aceasta se tratează indiferent de oră, urmând ca aportul suplimentar de opioid să fie incorporat în următoarea schemă orară.

Medicația durerii este independentă, dar trebuie judecată farmacologic în conjunctură cu terapia afecțiunii care generează durerea. ***Se urmăresc aspecte de interacțiuni medicamentoase***, cât şi reflectarea eficienței terapeutice în starea generală a pacientului.

Atât în condiții spitaliceşti, cât şi (mai ales) la domiciliu, tratamentul trebuie să-şi păstreze caracterul supravegheat. Orice modificare a durerii pacientului trebuie să se obiectiveze în creşterea sau scăderea dozelor administrate.

Orice medicație opioidă se prescrie în urma unei evaluări, prin folosirea scalelor de durere şi a jurnalelor de durere, pe baza cărora se face încadrarea în una din treptele de terapie.

Prescrierea trebuie să țină cont de **principiul evoluției crescătoare**, atât în alegerea preparatului, începând de la cele cu capacitate analgezică uşoară şi evoluând către armele terapeutice „grele", cu mare potență analgezică, cât şi prin aplicarea titrării în instituirea dozei terapeutice.

Prescrierea va ține cont, atât de treapta de terapie, cât şi de istoricul tratamentelor cu opioide.

În cazul unor tratamente îndelungate, se aplică **principiul rotației opioidelor** pentru restabilirea sensibilității la tratament.

Terapia trebuie să conțină, de la început, elementele (uşor remarcabile) ale **prevenției efectelor adverse, în special a constipației.**

La conversia opioidelor trebuie folosite tabelele de conversie. Acestea sunt, însă, gândite pornind de la prezumpția unei toleranțe încrucişate totale între preparate. Din fericire pentru evoluția pacientului acest lucru nu se întâmplă în practică şi, ca atare, în momentul schimbării, noul preparat opioid se administrează pornind la jumătatea dozei echivalente a precedentului şi se titrează!

Nu se prescriu preparate opioide în următoarele circumstanțe non-maligne:

-Nevralgia de trigemen (nu toți autorii subscriu acestei interdicții).

-Migrenă (nu toți autorii subscriu acestei interdicții).

-Cefalee prin tensiune.

-Dureri funcționale intestinale sau urogenitale.

-Maladia Crohn.

-Pacientul nu poate fi supravegheat (instabilitate familială, existențială, lipsa arondării la un medic de familie sau lipsa asigurării medicale).

-Durerea psihogenă.

-Adicție trecută sau prezentă. În această ultimă situație, tratamentul opioid este încă posibil, dar numai cu precauțiile necesare şi implicarea actului medical psihiatric de intervenție pentru adicție.

Ca atare, se va recurge la administrarea unui opioid atunci când celelalte metode terapeutice au dat greş şi durerea nu a cedat (sau nu a cedat decât parțial şi insuficient), când medicațiile din restul spectrului de analgezice generează efecte adverse de nesuportat (boală ulceroasă, hemoragii digestive superioare, alergii), sindroame dureroase care răspund numai la opioizi. O altă circumstanță de referință este tendința de agravare a bolii principale cu o dezvoltare aşteptată spre creşterea în intensitate şi/sau întindere a durerilor.

Important: nu este nevoie ca diagnosticul să conțină elemente de prognostic sumbru sau de ireversibilitate! Există o multitudine de entități aparent banale, dar care generează dureri adesea extrem de intende şi uluitor de rezistente la tratament ca de exemplu: durerile osoase din demineralizarea consecutivă imobilizării prelungite, stenozele de canal spinal, etc. Intervenția opioidă pătrunde în consecință adânc în teritoriile patologiilor comune şi, în consecință, trebuie privită ca o necesitate.

8.3. Alegerea preparatului opioid

Alegerea rațională a preparatului opioid este, în mare măsură, încă un deziderat. Imposibilitatea practică de a efectua corect această operațiune ține, din nefericire, de o serie de factori para-medicali sau, şi mai rău, de considerații total străine actului terapeutic. Cel mai des întâlnit factor limitativ este, la momentul elaborării acestui text, aprovizionarea haotică a farmaciilor materializată prin lipsa de la vânzare a preparatelor transdermice, lipsa importului unor produse sau forme medicamentoase (ca de exemplu a produselor de morfină cu absorbție transmucoasă condiționate sub forma acadelelor şi adresate durerii răzbătătoare). Prezența obstacolelor nu trebuie însă să justifice sub nicio formă derobarea de la corectitudinea raționamentului medical.

Tabelul 6: Produsele opioide cu administrare internă, transcutanată, intrabucală, sublinguală, intranazală şi intrarectală folosite în tratamentul durerii cronice non-maligne şi caracterele lor esențiale (Adaptat după Freye)

Avertizare: datele menționate în acest tabel pot suferi modificări în funcție de caracterele farmacologice ale preparatelor furnizate de producători!

OPIOIZI CU DURATĂ DE ACȚIUNE LUNGĂ			OPIOIZI CU DURATĂ DE ACȚIUNE LUNGĂ		
PRODUSUL	FACTOR DE CONVERSIE FAȚĂ DE MORFINĂ	DURATA DE ACȚIUNE	PRODUSUL	FACTOR DE CONVERSIE FAȚĂ DE MORFINĂ	DURATA DE ACȚIUNE
Morfina	1	4 ore	Morfina SR*	1	8-12 ore
Propoxyphene	1/50 – 1/25	4-6 ore	Morfina ER**	1	24 ore
Oxymorphon supozitoare	12-15	3-6 ore	Fentanyl comprimate bucale efervescente	20-30	1 oră
Oxymorhon ER	12-15	12 ore	Codeină	1/10	4 ore
Buprenorphine Sublingual	20-30	8-10 ore	Dihydrocodeină	1/5	5-6 ore****
Buprenorphine TDS***	20-30	72 ore	Oxycodonă	2	4-6 ore****
Fentanyl patch	800	72	Hydromorphone	7	24 ore

SR* = Eliberare susținută (Sustained release)

ER**= Eliberare extinsă (Extended release)

TDS*** = Patchuri transdermice (Transdermal Therapeutic System)

**** formele „continus" au o potență de până la 8-10 ore (12 ore după afirmațile producătorilor)

Primul element care trebuie luat în considerare atunci când tratăm o durere cronică ne-malignă este ***complianța mai bună a preparatelor cu durată de acțiune lungă***. Preparatele cu

eliberare continuă, precum *DHC continus*, *MST continus, Fentanyl* sunt de preferat. Condiționarea unei substanțe atât sub formă rapidă, cât şi sub formă prelungită (ca în cazul morfinei orale Sevredol vs. MST Continus (sulfat) sau Vendal (clorhidrat) face ca protocolul de administrare, cu rărirea progresivă a numărului de administrări zilnice să se facă uşor şi exact. Astăzi există şi numeroase forme de administrare care pot face alegerea mai precisă în scopul individualizării tratamentului.

Al doilea element de ghidare în alegerea unei forme medicamentoase este preferința pentru preparatele adresate căii interne sau, şi mai comod, a celei transcutanate. De asemenea, calea intratecală, prin folosirea pompelor automate de administrare permite efectuarea de tratamente cronice de neuromodulare de durata anilor, tratamente la care modificările de doză se efectuează anual[9] şi în care morfina poate fi asociată anestezstezicelor şi/sau clonidinei.

Opțiunea pentru un asemenea tratament trebuie luată în considerare numai după ce toate celelalte alegeri terapeutice au dat greş, ori şi-au dovedit insuficiența. ***Tratamentul opioid este o opțiune de ultimă instanță.***

De la bun început, pacientul trebuie informat că terapia opioidă nu este una definitivă şi că, numai excepțional va fi tratată ca atare, scopul unei asemenea asistențe fiind depăşirea unei etape care presupune astfel de dureri. Evaluarea pacientului va tinde spre obiectivarea subgrupei de reactivitate căreia îi aparține. Pentru că (şi i se va explica acest lucru) terapia opioidă nu funcționează pentru toți pacienții. Ea nu este potrivită a-reactivilor sau slab-reactivilor la opioide, adictivilor sau celor cu potențial adictiv, pacienților predispuşi la apariția de efecte secundare care întrec în importanță beneficiul analgeziei.

În cazul unei evoluții rapide către toleranță la preparatul administrat, a apariției de efecte secundare, a modificărilor comportamentale sugerând adicția, administrarea opioidului va fi întreruptă. În acest scop, la intervale regulate (de la trei luni la un an), în urma unor bilanțuri extensive ale stării de sănătate globală, oportunitatea folosirii tratamentului opioid va fi reconsiderată.

Evoluția favorabilă a bolii şi diminuarea durerilor trebuie însoțită întotdeauna de diminuarea dozei sau chiar de renunțarea la opioid. Întreruperea opioidului se face de obicei în 10 zile dar hotărârea exactă a perioadei rămâne în funcție de particularitățile pacientului şi de doza de la care se face coborârea.

Pacientul trebuie educat că, până şi atunci când lucrurile merg bine, discontinuitățile în terapie sunt binevenite, ele urmărind restabilirea toleranței şi prevenirea apariției de efecte adverse prin acumularea de metaboliți. Ca atare, pacientul va fi instruit că în spatele fiecărei modificări terapeutice stă un raționament care urmează principiile şi regulile enunțate mai sus.

Apariția toleranței pentru un preparat va fi urmată imediat de înlocuirea acestuia conform principiului rotației. Schimbările de doză, rotația preparatului,

8.4. Practica administrării preparatelor opioide.

Odată încheiată această etapă „logistică” se trece la tratamentul propriu-zis. Nu trebuie omis faptul că, încă de la prima doză trebuie combătută constipația folosind Lactuloză, Senna sau alte preparate acceleratoare de tranzit intestinal.

8.4.1. Administrarea intratecală[9]

Cu toate că este apanajul intervențiilor de tip chirurgical, menționăm folosirea cu pompe intratecale a unei doze medii de 5 mg pe zi până aproape de 10 mg în 15 luni. Price şi colab. Consideră rațională această creştere până la o limită de 25 mg.

Inițierea tratamentului crizei hiperalgice.

De cele mai multe ori, inițierea tratamentului survine după o perioadă chinuitoare pentru pacient ținând cont de caracterul de necesitate al unei asemenea decizii. Astfel, toate celelalte tipuri de intervenții farmaceutice şi non-farmaceutice fiind epuizate, pacientul este copleşit de durere şi psihicul său suferă în consecință în urma conştientizării declinului propriei stări. Dacă ținem cont şi de faptul că durerile distrug calitatea odihnei generând suferințele specifice privațiunii de somn, ne putem reprezenta tabloul clinic şi subiectiv al stării reale a pacientului. Astfel se poate justifica apelul la un opioid cu durată de acțiune rapidă care să rezolve cu promptitudine problema durerii pentru ca, mai apoi, să se treacă la opioidul de „întreținere”, cu durată de acțiune prelungită a cărui administrare este ai confortabilă.

Cu toate că nu există doze standard, nici minime şi nici maxime (nu există efect de plafon), inițial, valorile recomandate de ghiduri[10] sunt:

Tabelul 7: ADMINISTRAREA INIȚIALĂ A OPOIODELOR (modificat după Freye)

OPIOIDUL	ADMINISTRAREA DIN PRIMA ZI
MORFINA	10 mg de 4-6 ori
MORFINA EP*	30-60 mg de 2-3 ori
METADONA	10-20 mg de 3 ori
HIDROMORFONUL ES**	6-16 mg de 2-3 ori
BUPRENORFINA SUBLINGUALĂ	0,2-0,4 mg de 3 ori
OXICODONA EP	10-20 mg de 2 ori
DIHIDROCODEINA EP	60 mg de 2 ori

EP* = Eliberare prelungită; ES** = Eliberare susținută

Dacă sub aceste prime administrări apare o durere răzbătătoare, ea se abordează prin administrarea unei doze de „scăpare”, folosind de preferință un preparat oral cu acțiune rapidă a cărui valoare este de 5-15% din doza de opioid a zilei respective. Această strategie se păstrează pe întreaga durată a tratamentului. Creşterea dozei pentru ziua a doua de face adăugând la doza zilei o valoare de 5-15% din aceasta sau doza de „scăpare” folosită pentru a calma durerea. Pentru doza de „scăpare” se preferă (atunci când există posibilitatea), produse cu absorbție transmucoasă. În cazul folosirii mai multor preparate opioide, doza zilnică de

raportează la puterea analgezică a unei doze de morfină (10 mg injectabil sau 30 mg PO) astfel încât dozele parțiale să poată fi reconvertite în doza preparatului de bază pentru durerea cronică

Titrarea cantității de opioid se face până când durerea raportată dispare (sau asigură scăderea la o valoare stabilită de obiectivul terapeutic). Trebuie remarcat că, la 2-3 zile de la dispariția totală a durerilor doza zilnică poate fi diminuată[11] cu până la 25% !

Odată stabilită o doză stabilă pentru etapa terapeutică respectivă, dacă s-a început cu administrare de Metadonă în şase administrări, schema se menține pentru minimum trei zile. Apoi, doza zilnică se împarte la patru, şi se trece la administrarea la 6 ore timp de trei zile. În continuare se repetă operațiunea pentru trei administrări la opt ore distanță, iar în final, doza zilnică ajunge să fie divizată în două administrări..

8.4.2. Trecerea la preparate cu administrare orală sau transdermică.

Dacă inițial, sau în cursul evoluției afecțiunii, s-a apelat la preparate injectabile, trecerea la formele cu administrare orală sau transdermică se face apelând la tabelele echianalgezice. Acestea, luând drept etalon morfina injectabilă, permit ierarhizarea şi raportarea reciprocă, încât aflarea dozei se face cu uşurință, apelând la regula de trei simplă.

Tabelul Nr 8:chivalențe al opioidelor

Doza echianalgezică (aproximativă) pentru preparatele orale, transmucoase şi transdermice (AMDG[12])	
Morfina – REFERINȚA	30 mg
Codeina	200 mg
Fentanyl transdermic	12,5 mcg/oră
Hydrocodone	30 mg
Hydomorphone	7,5 mg
Metadone	4 mg cronic*
Oxycodone	20 mg
Oxymorphone	10 mg

*- trecerea la metadonă presupune transformări complexe ale reactivității şi sensibilității celulare aşa cum este oglindită mai jos.

Doza astfel obținută permite tratamente relativ îndelungate, cu creşteri minime şi lente al dozei datorate fenomenului de toleranță. De asemenea, creşteri ale dozei sunt necesare în cazul unor agravări ale afecțiunii de bază care, de cele mai multe ori are evoluții ondulatorii. Eventuala revenire la o doză anterioară rămâne un atribut al abilității medicului dar, de cele mai multe ori, nu este la îndemână de obținut. Accentuarea fenomenului de toleranță duce la creşteri ale dozei zilnice înregistrate precipitat, precum şi la apariția fenomenelor secundare. În acest caz, odată ce dozele administrate nu mai prezintă siguranță, se optează pentru înlocuirea preparatului opioid. De cele mai multe ori această conversie rezolvă problema, în ciuda fenomenului de toleranță încrucişată. Aşa se face că, după o perioadă de timp, atât pacientul cât şi terapeutul pot constata că, la revenirea la un anumit preparat, sensibilitatea acestuia este apropiată de cea inițială. Fenomenul este des întâlnit, mai ales după o perioadă de intervenție cu Tramadol, produs care, prin efectul antagonist pe receptorii NMDA, reface

sensibilitatea la opoide. Această modificare se face conform regulilor de conversie a opioidelor, consultând tabelele.

8.4.3. Trecerea de la preparatul injectabil la unul cu administrare orală13. urmează scala de transformare 2:1. astfel, 5 mg de morfină sau 1 mg de hydromorphone devin 10 mg de morfină orală sau 2 mg de hydromorphone oral. Trecerea inversă, de la calea orală la cea injectabilă urmează scala 4:1, mai ales dacă opioidul urmează a se administra intravascular. Cu alte cuvinte, 10 mg de morfină po sau 2 mg de hydromorphone po devin 2,5 mg de morfină injectabilă, respectiv 0,5 mg hydromorphne.

8.4.4.Conversia între preparate orale. Dacă se păstrează calea orală, transformările trebuie să urmeze următorul algoritm:

Tabelul 9: Rata modificărilor de doză la conversia opioidelor între două preparate ale căii orale

Conversia între preparatele orale (adaptat după Calvary Health Care Bethlehem[14])	
Morfina în Tramadol	1:5
Morfina în Codeină	1:8
Morfina în Metadonă	Nu se trece direct, se titrează!!!
Morfina în Oxycodonă	1,5:1
Morfina în Hydromorphon (oral)	5:1
Dextropropoxyphene în Codeină	1:1
Morfina în Dihydrocodeină	1:4

8.4.5. Paşii necesari a fi parcurşi în practică la rotaţia sau schimbarea opioizilor[15] sunt:

1. Calculul dozei curente de opioid pe 24 ore.
2. Transformarea în doză echianalgezică conform tabelului.
3. Dacă durerea este bine stăpânită, reduceţi doza cu 50-75%. Dacă nu, păstraţi-o la 100%.
4. Divizarea în doze parţiale conform duratei de acţiune a noului preparat.
5. Păstrarea la îndemână a unei cantităţi de preparat cu acţiune imediată pentru durerea răzbătătoare. Aceasta poate însemna 50-150 din doza bazală (a unei administrări) în cauzul perfuzării în 15 minute până la dispariţia durerii sau, cel mai adesea, 10-20% din doza zilnică pentru preparatele orale şi transmucoase.

În cazul apariţiei semnelor efectului de plafon (ceilling effect), adică dureri necontrolate de creşterea dozei de opioid, excitaţie psihomotorie, clonus muscular sau efecte centrale toxice se poate interveni prin:

Rotaţia opioidului

Reducerea dozei cu 25-50% însoţită de adăugarea altui tratament analgezic.

Tratamentul efectelor toxice cu sau fără reducerea dozei.

Blocarea parţială a efectului opioidului cu Naloxon, numai în cazul unei supradoze. Se administrează 0,4 mg în 0,5-1 litru de ser fiziologic care se perfuzează 2-5 minute, sau se administrezaă aceeaşi doză intramuscular. Uneori manevra trebuie repetată.

8.5. Administrarea Metadonei

Potența Metadonei de a antagoniza sistemul NMDA generează o bruscă redobândire a sensibilității la opioide. Ca atare, manevrarea acestui preparat extrem de avantajos din punct de vedere farmaco-economic trebuie făcută cu precizie şi precauție.

Tabelul 10: Conversia Morfină orală/Metadonă

Conversia din Morfină orală în Metadonă (după Opioid Use Guidelines, New Hampshire Hospice and Palliative Care Organization)	
Pentru doze de până la 100 mg de Morfină.în rata de 4:1	În intervalul 501-1000 mg Morfină, în rată de 15:1
În intervalul 101-300 mg Morfină, în rată de 8:1	La dize de peste 1000 mg Morfină, în rată de 20:1
În intervalul 301-500 mg Morfină, în rată de 12:1	

Se începe cu administrarea la 4 ore a Metadonei şi se titrează.
După 4 zile pot ca apărea efecte tardive lipide înalt liposolubile care impietează asupra efectului analgezic. De asemenea, trebuie monitorizat intervalul QT şi evitate interacțiunile enyimatice pe citocromul P450 (Inhibitoarele de recaptare a serotoninei, antidepresivele triciclice, macrolidele, metronidazolul, sucul de grapefruit (care sunt inhibitoare enzimatice şi cresc toxicitatea) sau antiretrovirale, carbamezepin, fenitoin, rifampicina /care sunt inductori enzimatici li diminuează efectul).

Rotația către Metadonă se face în două zile:

În prima zi se adminstrează 33% din doza de metadonă echianalgezică şi 66% din opioidul prezent.
În ziua a doua 66% Metadona şi 33% drogul pe cale de înlocuire.

În ziua a treia, deja se administrează cantitatea integrală de Metadonă. Folosirea fentanylului transdermic, atât la introducerea lui cât şi la înlocuire, foloseşte un procedeu asemănător în care, timp de o zi cele două opioide se administrează împreună în proporție de 50% fiecare.

8.6. Bibliografie

1. *****Scoping Document for WHO Treatment Guidelines on Chronic Non-Malignant Pain in Adults Adopted in *WHO Steering Group of Pain Guideliness,* 14 October 2008.

a. Buntin-Mushock C, Phillip L, Moriyama K, Pierce Palmer P, Age-Dependent Opioid Escalation in Chronic Pain Patients, Anesth Analg 2005;100:1740-1745.

2. Duthie DJR, Nimmo WS, Adverse Effects of Opioids Analgesic Drugs, *Br J Anaesth*, 1987, 59, 61-77.
3. Portenoy RK**,** Appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain, *The Lancet*, 2004, 364 (9436); 739-740.
4. Andersen G, Sjøgren P, Hansen SH, Jensen N-H, Christrup L, Pharmacological consequences of long-term morphine treatment in patients with cancer and chronic non-malignant pain, *European Journal of Pain*, 2004, 8(3): 263-271.
5. Ballantyne JC, Mao J, Opioid Therapy for Chronic Pain, *N Engl J Med* 2003;349:1943-53.
6. Finch P, Roberts L, Price L, Hadlow NC, Pullan P, Hypogonadism in Patients Treated With Intrathecal Morphine, The Clinical Journal of Pain, 2000, 16(3): 251-254.
7. Gay ML, Spinal Morphine in Nonmalignant Chronic Pain: A Retrospective Study in 39 Patients, *Neuromodulation,* 2002, 5(3):150-159.
8. Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective multicenter study. J Pain Symptom Manage. 1996;11:71–80.
9. Freye E, *Opioids in Medicine,* Levy JV, Ed Springer, Dordrecht The Netherlands, 2008.
10. Lee J, Baranowsky A (Eds.), *Long Term Pain; A Guide For Practical Management*, Oxford University Press, London, 2007.
11. *** Interagency Guideline on Opioid Dosing for Chronic Non-cancer Pain**:** an educational pilot to improve care and safety with opioid treatment, Washington State Agency Medical Directors' Group, March 2007.
12. *** The Ottawa Hospital Acute Pain Service Opioid Conversion Chart, http://www.anesthesia.org/files/APS_opiod_conversion.pdf la 27 iunie 2009.

13. *** Opioids Conversion Guidelines, Calvary Health Care Bethlehem, http://www.bethlehem.org.au/OpioidConversionChart2007.pdf , la 27.06.2009.
14. *** Opioid Use Guidelines, New Hampshire Hospice and Palliative Care Organization, http://www.nhhpco.org/opioid.htm la 27.06.2009.

9. OPIOIZII ÎN TRATAMENTUL DURERII ÎN CANCER: PRINCIPII, CONTROVERSE L. Miron, M. Marinca

Motto: „Behind every beautiful face there's been some kind of pain"
Bob Dylan „Not Dark Yet"

9.1. Generalităţi

Majoritatea pacienţilor cu cancere avansate şi 60-80% din pacienţii cu orice stadiu de cancer prezintă durere importantă.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a apreciat că cel puţin 25% din toţi pacienţii cu cancer mor cu durere netratată. Calitatea vieţii unor pacienţi cu speranţă de viaţă de luni sau ani poate fi compromisă de prezenţa durerii insuficient controlată. Pacienţii din clasele sociale defavorizate, femeile şi vârstnicii prezintă un risc crescut de durere insuficient tratată.

Mai mult de 80% din pacienţii cu cancer în stadiu metastatic suferă de durere datorită infiltraţiei tumorale. Aproximativ 20% din durerea pacienţilor cu cancer poate fi atribuită efectelor chirurgiei, radioterapiei sau chimioterapiei (1).

Tratamentul durerii în cancer reprezintă un principiu terapeutic esenţial. Toţi pacienţii cu cancer trebuie evaluaţi cu privire la existenţa durerii la momentul fiecărui examen medical.

Opioizii reprezintă baza tratamentului antalgic la pacientul oncologic. Opioidele au fost descrise ca medicaţia principală a bolii canceroase (2) .

Analgezicele opioide sunt definite ca medicaţia care determină efecte *morfin-like*. Opioizii modifică experienţa emoţională neplăcută asociată durerii şi determină combaterea durerii prin interacţiunea cu receptori opioizi specifici la nivelul sistemului nervos periferic şi central.

Utilizarea eficace a opioizilor în tratamentul durerii canceroase necesită obţinerea unui echilibru între efectele benefice de combatere a durerii şi efectele secundare precum: greţurile, vărsăturile, constipaţia, alterarea statusului mental, sedarea, fenomenele de toleranţă şi dependenţă psihică. Utilizarea opioizilor în tratamentul durerii în cancer comportă numeroase controverse precum:

rolul acestora în managementul durerii neuropatice, sugerată ca fiind prin definiţie rezistentă la opioizi
alegerea specifică a opioidului în funcţie de specificul durerii
administrarea secvenţială a opioizilor
calea de administrare
dezvoltarea toleranţei
riscul de addicţie
factorii economici care influenţează aceste controverse
utilizarea opioizilor în eutanasia pacienţilor cu cancer (3).

În literatură se găsesc numeroase clasificări ale opioizilor, ce se bazează pe caracteristicile clinice, interacţiunile cu receptorii specifici, proprietăţile lor farmacologice şi intensitatea durerii. În general, este acceptată existenţa a trei tipuri de receptori opioizi numiţi **μ**, **k** şi **δ**, un al patrulea tip fiind **ε** (sigma), dar acesta nu este un adevărat receptor opioid. Majoritatea clinicienilor utilizează opioizi cu acţiune predominant μ agonistă. Singura diferenţă semnificativă dintre diferitele tipuri de opioizi este durata de acţiune şi doza necesară pentru a determina acelaşi efect antalgic.

Una din clasificările utilizate actual în practica clinică este aceea care face distincţie între opioizii agonişti puri, agonişti parţiali, agonişti-antagonişti şi antagonişti, în funcţie de mecanismul lor de acţiune:

Agoniştii morfin-*like* care se leagă competitiv de receptorii **μ** şi **κ** (ex. codeina, fentanil, hidromorfon, morfină, oxicodon şi metadonă).

Agoniştii parţiali (activitate intrinsecă mai redusă decât un agonist total): buprenorfina, profadol, propiram

Antagoniştii (legarea de receptor **nu** determină un efect fiziologic) (ex. naloxon).

Opioizii cu activitate mixtă, agonist-antagonist (ex. pentazocină şi butorfanol) sau parţial agonişti (ex. buprenofina) (4,5).

Utilizarea practică a opioizilor trebuie să țină cont de o serie de aspecte importante precum:

responsivitatea durerii neuropatice la opioizi
fenomenul de toleranță şi alternativele la morfină
fenomenul de dependență (addicție) fizică şi psihică
timpul de administrare (6).

9.2. Tratamentul cu opioizi – baza tratamentului medicamentos a durerii în oncologie

Opioizii analgezici sunt definiți ca medicația care determină efecte morfin-like.

I. **Opioizii slabi** se recomandă pentru tratamentul durerii medii – treapta II a analgeziei (opioizii pentru durerea „moderată spre severă") includ:

- codeina
- dextropropoxifen
- dihidrocodeină
- oxicodon
- tramadol (2,5).

a. Codeina (***Metil-morfina***), prototipul opioizilor slabi, un alcaloid natural de opium, reprezintă analgeticul standard al durerii de intensitate redusă. Acționează pe receptorul opioid μ, dar prezintă o afinitate redusă. Determină efect antalgic 1/10 din cel al morfinei. Se remarcă prin biodisponibilitatea bună pe cale orală. Codeina este în general administrată în asociație cu paracetamol, conform posologiei: codeină 30 mg + paracetamol 500 mg. Determină o înaltă incidență a constipației.

b. Propoxifen este un agonist al receptorilor opioizi μ, folosit pentru calmarea durerii de intensitate medie, fiind de 1,5 ori mai puternic decât Codeina. Se recomandă prudență la pacienții cu suferință renală sau hepatică; potențează efectul anticoaglutininelor orale.

Dextropropoxifen este un derivat sintetic de Metadonă, fiind un izomer al acesteia. Este un agonist μ cu o activitate scăzută la nivelul receptorului. Utilizarea sa terapeutică cea mai importantă este de analgezic slab, rareori administrat pentru efectele antitusive şi antidiareice. Este utilizat în asociație cu Paracetamol, în doze zilnice maxime de 260/390 mg.

c. Dihidrocodeina este un analog semisintetic de Codeină, cu efecte similare analgezice, cu proprietăți antitusive şi antidiareice. Potențialul său este similar sau uşor mai

crescut (după unele studii) față de Codeină, dar determină un număr mai mare de efecte secundare. Se utilizează în combinație cu Paracetamol, în doză maximă de 260/390 mg/zi.

DHC Continus® (comprimate cu sistem de eliberare modificată de 60, 90 şi 120 mg) este un derivat opioid semisintetic de 6 ori mai slab decât Morfina, cu administrare orală la 8-12 ore, fiind un antalgic foarte bun şi în durerile cronice necanceroase.

d. Tramadol (Tramal®, Tradolan®, Mabron®) este un opioid care se leagă de receptorii μ şi inhibă receptarea norepinefrinei şi serotoninei. Datorită unei bune biodisponibilități, raportul de conversie cu Morfina în administrarea orală este de 1/5, iar în cazul administrării parenterale de 1/10. Determină greață, constipație, disforie, sedare, cefalee şi depresie respiratorie (mai reduse față de opioizii convenționali). Doza zilnică este de 50-100 mg la fiecare 4-6 ore.

b. **Oxicodeina** (OxyContin® - oxicodonă + clorhidrat de oxicodonă)

Oxicodon – derivat sintetic de morfină, disponibil în forme de administrare orală, rectală şi injectabilă. Formula orală (5mg) prezintă un interval de acțiune de 6 ore, supozitoarele având o durată mai mare de acțiune. Se recomandă ca analgetic de treapta II pe scara OMS. Dar şi pe treapta III în doze mai mari. Este disponibil ca preparat împreună cu non-opioide. Datorită unei bune biodisponibilități, raportul de conversie cu Morfina, în administrarea orală este 1,5, iar în cazul administrării parenterale de 3/4. Administrat oral, este de 2 ori mai puternic decât Morfina orală. În S.U.A. şi Anglia acest medicament se află atât sub formă de preparat cu acțiune imediată cât şi cu acțiune lentă.

Oximorfon – metabolit al oxicodeinei înrudit cu Morfina. Este disponibil în unele țări ca supozitoare sau forme cu administrare parenterală. Nu există preparate orale. Prezintă un profil farmacocinetic similar cu Morfina, dar fără activitate antitusivă.

Opioidele slabe se pot combina cu Paracetamol şi AINS, dar nu se combină, nu se schimbă între ele şi nici nu se administrează concomitent sau alternând cu morfina. Prezintă dezavantajul efectului plafon, adică la doze de 400 mg tramadol saturează receptorii pe care acționează, deci prin creşterea dozei în continuare nu se va obține efectul calmant al durerii (5,6,7).

II. Opioizii puternici sunt destinați pentru durerea severă (opioizii majori) – treapta III de analgezie:

morfina
hidromorfonul
metadona
pentazocina
petidina
buprenorfina
pentazocina
fentanil

Morfina este cel mai cunoscut opioid major utilizat pe scară largă. Acesta rămâne „standardul de aur”, termenul de comparație pentru celelalte opioide. Morfina este alcaloidul natural al opiului şi este disponibilă pentru utilizarea terapeutică ca: sulfat, tartrat, clorhidrat. Morfina este disponibilă în 3 forme orale: elixir, rapidă şi retard. La pacienții care au fost tratați anterior cu morfine injectabile se poate iniția tratamentul cu morfine orale retard (*MST Continus®*, *Vendal®*) în doze de 30 mg la 12 ore; la pacienții vârstnici ce nu au primit opiacee în antecedente se poate iniția tratamentul cu 10 mg la 12 ore (5,6).

Pentru echilibrarea unui pacient se pot utiliza morfinele orale cu acţiune rapidă (***Sevredol***®: tablete de morfină sulfat de 10 mg şi 20 mg cu durata de acţiune de 4-5 ore), sau injectarea subcutană discontinuă la fiecare 4 ore.

Hidromorfon – derivat morfinic cu semiviaţă scurtă prezintă o biodisponibilitate slabă orală şi o semiviaţă scurtă, motiv pentru care este frecvent utilizată la pacienţii vârstnici. Fiind un antalgic mai puternic de 7,5 x decât Morfina şi având o bună solubilitate, este de preferat Morfinei în administrarea S.C. continuă, datorită volumului mai redus de injectat. Este, de semeni utilizat numai în anumite circumstanţe, cum ar fi pacienţii caşectici. Hidromorfon prezintă o biodisponibilitate scăzută, cu timp de înjumătăţire scurt, foarte solubilă (19mg/mL)

Se va ţine cont de cele 5 concepte majore ale administrării morfinelor:

administrarea orală (*by the mouth*)

administrarea la ore fixe (*by the clock*)

individualizarea dozelor (for the individuals). Clasic, posologia de plecare variază între 0,5mg/kgc până la 1mg/kg/c pe zi, nu se recomandă a se depăşi dozele de **260-300 mg/zi**

utilizarea medicaţiei adjuvante

abordarea durerii "în trepte" (după recomandările OMS)(7).

După ce un pacient a fost "încărcat" prin administrări repetate de Morfină i.v *în bolus*, alegerea unei doze de întreţinere se poate face în funcţie de timpul de înjumătăţire al opioidului ales pentru întreţinere.

Timpul mediu de înjumătăţire pentru Morfină şi Hidromorfon este de aproximativ 3 ore. Se va utiliza formula:

$$\text{Doza orară de menţinere} = \frac{\text{doza de încărcare}}{(\text{timpul de înjumătăţire în ore}) \times 2}$$

Este indispensabilă supravegherea pacienţilor atunci când se va institui un tratament morfinic.

Un element primordial în urmărirea tratamentului constă în adaptarea sa cât mai bună la *funcţia renală* a pacientului. Se cunoaşte că morfina este activă prin efectul de acumulare a metaboliţilor săi, care sunt eliminaţi pe cale renală, sub formă activă (Morfină 6-glucuronat). O alterare a funcţiei renale (la persoanele vârstnice) reprezintă un element clinic intercurent ce va fi ulterior responsabil de provocarea unui efect de supradozare (8,9).

Durerea viscerală prin nocicepţie răspunde la opioide.

Alte morfine mai puţin utilizate în practica curentă sunt:

Metadona (*Sintalgon*®) – opioid sintetic cu o semiviaţă lungă, care adesea prezintă o activitate analgezică minoră. Durata sa de acţiune este de 4-6 ore, iar la administrarea repetată creşte la 8-12 ore (timp de înjumătăţire între 8-80 ore). Variabilitatea foarte largă de acţiune individuală face foarte dificilă monitorizarea efectelor sale la pacienţii cu cancer. Este mai curând utilizat în menţinerea terapiei la dependenţii de drog; se recomandă renunţarea la utilizarea sa pentru tratamentul oncologic. Metadona este considerat un drog de linia a II-a la pacienţii cu expunere prealabilă la opioizi, în durerea neuropatică şi la cei care nu reacţionează la Morfină. Se indică prudenţă la pacienţii cu disfuncţie hepatică sau renală. O singură doză de 5 mg de Metadonă echivalează cu 7,5 mg de Morfină. Dozele trebuie scăzute treptat şi mărit intervalul dintre 2 administrări pentru că datorită cumulării dozelor în timp se obţine acelaşi efect analgezic cu doze de 5-10 ori mai mici decât doza de morfină iniţială.

Studiile actuale semnalează reducerea dozelor echianalgezice de metadonă când se face schimbarea opioidului cu metadona în caz de durere fie necontrolată fie cu efecte secundare severe. Un număr de cazuri-raport sugerează posibilitatea unei potenţe analgezice a

metadonei mai crescute decât aceea cotată obişnuit de 1:1 cu Morfina. Se poate obține reducerea dramatică a dozelor de Metadonă pentru a produce analgezie la pacienții care sunt tratați cronic cu Morfină sau Hidromorfon. Se sugerează că se pot obține reducerea dozelor echianalgezice de Metadonă când se face trecerea de la Hidromorfon la Metadonă. Unii autori sugerează administrarea la 8-12 ore datorită timpului de înjumătățire scurt, alții au demonstrat eficacitatea analgezică în situațiile acute prin administrare la interval de 3 la 4 ore (8).

Petidina (***Meperidina***®, ***Mialgin***®) – absorbită la nivelul tractului gastrointestinal chiar şi după injectarea intramusculară (un raport parenteral/ oral slab de 1:4), este mult mai puțin potentă ca Morfina, cu o durată scurtă a acțiunii. Este larg utilizată în serviciile de chirurgie pentru că determină mai puține spasme pe musculatura netedă față de alți opioizi. În țara noastră a fost mult utilizată înaintea introducerii morfinelor orale. Utilizarea petidinei trebuie redusă, deoarece administrarea repetată determină acumularea metaboliților toxici, între care norpetidina, ce determină hiperexcitabilitate (tremor, mioclonii multifocale şi ocazional, convulsii). Nu se utilizează în tratamentul durerii cronice. Dozele repetate de Mialgin (mai mult de 250mg/zi) pot conduce la acumularea de normeperidină (metabolitul activ care produce hiperexcitabilitate SNC). Aceasta se manifestă prin tulburări de comportament subtile, urmate de anxietate, tremor, mioclonus multifocal şi cefalee. Naloxon nu combate convulsiile induse de Mialgin iar utilizarea sa în combaterea toxicității la Mialgin este controversată. Se utilizează doar ca alternativă secundară la Morfină (10).

Levorfanol – derivat morfinic puternic, cu o durată mai lungă de acțiune decât a Morfinei după administrarea orală. Este mai puțin susceptibil să producă greață, vărsături şi constipație, dar are un efect sedativ mai pronunțat.

Diamorfina (*Heroina*) – disponibil pentru utilizare medicală numai în anumite țări (Anglia, Belgia şi Canada). Prezintă o solubilitate crescută, ca şi hidromorfon. Când este administrat I.V. determină mai puține efecte gastrointestinale (efect emetic mai slab). Diamorfina este considerată a induce euforie şi prezintă un potențial de addicție şi dependență superior.

Fentanyl – opioid sintetic strâns înrudit cu *petidina* şi de 80-100 de ori mai puternic decât morfina. Fentanyl este un anestezic ce a început să fie utilizat ca analgezic pe scară largă odată cu introducerea *patch*-urilor transdermice (Durogesic®) cu eliberare lentă, o dată la 48-72 ore (liposolubilitate foarte bună). Este eficace în durerea acută şi cronică, în caz de intoleranță sau sedare excesivă după morfină, sau insuficiență renală. Timpul de înjumătățire este de 1-2 ore, 4mg de morfină IV este echivalentă cu 100μg de fentanil IV. Plasturii disponibili furnizează 25-100μg/h de fentanil în 72 de ore. Când pacientul este tratat cu *patch* de fentanil se va ține cont de un interval de latență de 12-15 ore până la debutul analgeziei (rata de conversie cu morfina este de 1:1).

Sufentanyl – ca şi Fentanyl, este agent anestezic, dar mult mai potent. Prezintă un profil similar cu al morfinei. Utilizarea sa prelungită poate determina dependența.

Papaveretum – conține 50% Morfină clorhidrat, restul fiind alcaloizi ai opiului. Unul din aceşti alcaloizi, noscopina, este un agent genotoxic, ce a limitat utilizarea Papaveretum mai ales la femeile însărcinate; prepararea a fost reformulată pentru eliminarea noscopinei.

Dextromoramid – este un puternic antagonist al receptorilor μ, de 2 ori mai puternic ca morfina când se utilizează P.O. Efectul se instalează rapid, dar durata de acțiune este prea scurtă iar toleranța apare imediat. Din acest motiv este utilizat în durerea acută de tip „*breakthrough pain*", dar nu este recomandat pentru tratamentul durerii canceroase cronice.

Buprenorfina este un antagonist parțial, cu capacitatea de a reduce analgezia sau de a precipita fenomenele de „sevraj" la pacienții tratați cu opioide. Prezintă un risc crescut de efecte secundare psihomimetice. Nu este recomandat la pacienții cu cancer.

Nalbufina – este un agent mixt (agonist parțial k şi slab antagonist μ), mult mai slab ca morfina; analgezic puternic în administrare injectabilă, prezintă durată de acțiune şi efecte secundare similare acesteia. Nu este disponibil ca preparat oral, din acest motiv are utilizări reduse.

Butorfanol – este un agent mixt agonist-antagonist adecvat pentru tratamentul durerii acute şi moderate. Nu este disponibil pretutindeni şi există numai în forma de administrare parenterală.

Pentazocina (***Fortral***®) – este un opioid mixt agonist-antagonist. Este cu 1/3 până la 1/6 mai slab ca morfina şi prezintă efecte analgezice apropiate de cele ale aspirinei şi acetaminofen, ceea ce îl plasează în categoria opioizilor slabi. Determină depresie respiratorie mult mai scăzută ca alți opioizi, dar prezintă un risc crescut de efecte gastro-intestinale şi o dezvoltare rapidă a fenomenului de toleranță (10).

Toți agenții agonişti-antagonişti pot determina precipitarea sindromului de sevraj la pacienții ce au fost tratați cu opioizi puternici şi au dezvoltat dependență psihică (11).

9.3. Principiile de utilizare ale opioizilor

Utilizarea practică a opioizilor trebuie să țină cont de o serie de aspecte importante:

responsivitatea durerii neuropatice la opioizi

fenomenul de toleranță şi alternativele la Morfină

fenomenul de dependență (addicție) fizică şi psihică

timpul de administrare (5).

Următoarele principii de utilizare a opioizilor în tratamentul durerii canceroase includ aceste controverse şi oferă un ghid de abord terapeutic a durerii în cancer:

Administrarea medicației specifice pentru un tip specific de durere

Pacienții cu cancer prezintă frecvent sedii multiple şi tipuri diferite de durere.

Responsivitatea la opioizi este definită prin gradul de analgezie obținut prin creşterea dozelor până la apariția fie a unui grad de analgezie, fie a efectelor secundare intolerabile.

Durerea neuropatică (care reprezintă 15-20%) este opioid-rezistentă.

Durerea osoasă nu răspunde la tratamentul cu opioizi ci la tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene!

Durerea tranzitorie (*breakthrough cancer pain*) definită ca o exacerbare tranzitorie a durerii la un pacient care prezintă o durere relativ stabilă, controlată adecvat prin medicație antalgică care afectează 19-95% din pacienții cu cancer este controlată suboptimal de opioizi.

Alegerea opioidului va fi efectuată în funcție de tipul de durere, intensitatea durerii, de expunerea prealabilă la opioizi, istoricul de alergie şi de efecte secundare prealabile (9).

Medicația opioidă aleasă trebuie prescrisă în doze corespunzătoare pentru ameliorarea durerii. Protocolul de administrare va respecta farmacologia antalgicului şi principiul „*step-by-step*”.

Dacă efectul analgetic este insuficient sau în cazul progresiei bolii, se vor respecta cele trei trepte de tratament a durerii, respectiv trecerea de la preparatele neopioide, la opioidele slabe şi în final la administrarea opioizilor puternici. Tratamentul cu antalgice neopioide poate fi continuat, deoarece acțiunea acestora este complementară şi permite scăderea dozelor de opioide folosite. Analgezicele adjuvante sunt indicate ori de câte ori este cazul.

Morfina este cel mai frecvent utilizată în tratamentul durerii severe (grad III OMS).

Ghidurile actuale desemnează morfina ca medicaţia de elecţie din raţiuni practice şi mai puţin ştiinţifice. Nu se va utiliza un *placebo* pentru a se evalua natura durerii (10).

Morfina este cel mai cunoscut opioid major utilizat pe scară largă. Acesta rămâne „standardul de aur", termenul de comparaţie pentru celelalte opioide. Morfina este alcaloidul natural al opiului şi este disponibilă pentru utilizarea terapeutică ca: sulfat, tartrat, clorhidrat. Morfina este disponibilă în 3 forme orale: elixir, rapidă şi retard. la pacienţii care au fost trataţi anterior cu morfine injectabile se poate iniţia tratamentul cu morfine orale retard (*MST Continus*®, *Vendal*®) în doze de 30 mg la 12 ore; la pacienţii vârstnici ce nu au primit opiacee în antecedente se poate iniţia tratamentul cu 10 mg la 12 ore (6).

Pentru tratamentul iniţial şi titrarea dozelor în durerea cronică se utilizează morfinele orale cu acţiune rapidă (*Sevredol*®: tablete de morfină sulfat de 10 mg şi 20 mg cu durata de acţiune de 4-5 ore), sau injectarea subcutană discontinuă la fiecare 4 ore.

Un element esenţial în urmărirea tratamentului constă în adaptarea sa cât mai bună la *funcţia renală* a pacientului. Se cunoaşte că morfina este activă prin efectul de acumulare a metaboliţilor săi, care sunt eliminaţi pe cale renală, sub formă activă (Morfină 6-glucuronat). O alterare a funcţiei renale (la persoanele vârstnice) reprezintă un element clinic intercurent ce poate fi responsabil de apariţia unui efect de supradozare(12).

Durerea viscerală prin nocicepţie este responsivă la opioide (10).

2. Cunoaşterea dozelor echianalgezice a unui opioid şi a căii optime de administrare

Dozele de opioid trebuie titrate pentru a determina un efect terapeutic cât mai rapid posibil. Cunoaşterea dozelor echianalgezice asigură o utilizare optimă a opioizilor. Dozele echianalgezice sunt derivate din determinarea *potenţialului analgezic relativ* (PAR) a drogului. PAR reprezintă raportul a două analgezice necesare pentru a determina acelaşi efect. PAR permite calcularea dozei adecvate când se alege drogul sau calea de administrare. Se recomandă debutul terapiei cu doza optimă la fiecare pacient prin ajustarea dozelor. Doza de 10 mg morfină este considerată doză-standard. De exemplu, morfina în *durerea acută*, potenţial analgetic relativ 1:6, iar în durerea cronică 1:2 sau 1:3 (doze repetate) (5).

Regulă: când se schimbă cu un nou opioid sau o nouă cale de administrare se vor utiliza mai întâi dozele echianalgezice. Ulterior, se modifică dozele în funcţie de situaţia clinică şi drogurile specifice (4,5)**.**

Dozele de opioizi trebuie individualizate cât mai rapid posibil. Dozarea se face orar (*around the clock*) cu precauţie la durerea tip *breakthrough* prin suplimentarea dozei. Doza tip *breakthrough* este echivalentă cu cel puţin 10% din doza totală zilnică. Dacă sunt necesare mai mult de 4 x doza de *breakthrough* se recurge opioizi cu eliberare lentă (13).

Realizarea unui control antalgic eficient presupune:

- dispariţia sau scăderea la un nivel acceptabil a durerii de fond
- folosirea a maxim 2-3 interdoze zilnice, fiecare nedepăşind 10% din doza zilnică totală
- efecte secundare minime controlate prin tratament simptomatic (8).

Obţinerea acestor rezultate permite trecerea la un tratament de durată, administrând morfine cu eliberare lentă (*MST Continus*®*, Vendal*®*, Fentanyl*®), cu aceeaşi doză zilnică; dacă se consideră necesar, interdozele pot fi menţinute.

În cazul începerii tratamentului opioid prin utilizarea morfinelor cu eliberare lentă, doza iniţială va fi de 30 mg la 12 ore. În cazul pacienţilor vârstnici sau cu tulburări metabolice se preferă iniţierea terapiei folosind doze mai reduse, de 10 mg la 12 ore(9).

A nu se uita că dozele optime analgezice variază foarte mult, individual la fiecare pacient (9).

Regulă: când se schimbă cu un nou opioid sau o nouă cale de administrare, se vor utiliza mai întâi dozele echianalgezice. Ulterior, se modifică dozele în funcție de situația clinică şi drogurile specifice(14).

Tabel 1. Opioidele uzuale în tratamentul durerii

Opioid	Intramuscular (IM) (mg)	Oral (mg)	Half- life (h)	Durata acțiunii (h)
Codeină	130	200	2-3	2 -4
Dihidrocodeină		200	2-3	2-4
Oxicodon	15	30	2-3	2-4
Propoxifen	50	100	2-3	2-4
Morfină	10	30 (doze rep)	2-3	3-4
Hidromorfon	1,5	7,5	2-3	3-4
Metadonă	10	20	15-190	4-8
Meperidină	75	300	2-3	3-4
Oximorfon	1	10 (per rectum)	2-3	3-4
Fentanil (parenteral)	0,1	-	-	1-3
Fentanil (*transdermal*)	-	-	-	48-72
Fentanil (tramnsdermal)	-	-	1-2	1- 2

NB. 10 mg Morfină este doza standard
după Foley KM îin DeVIta JR VT- Cancer: principles and practice 7th ed, 2005(4).

Tabel 2. Compararea dozelor de opioid pentru durerea moderată spre severă (treapta III OMS asociată cu medicația utilizată în pasul I OMS)

Opioid	Eficacitate relativă comparativ cu morfina orală	Doza maximă zilnică	Doza inițială fără pretratament
Morfina sulfat oral	1	fără doză maximă	20 -40 mg
Morfina parenteral	3	fără doză maximă	5 - 10mg
Oxicodon oral	1,2 – 2	fără doză maximă	20mg
Hidromorfon oral	7,5	fără doză maximă	8mg
Fentanyl transdermal	+4	fără doză maximă	12µg/h
Buprenorfina oral	7,5	4mg	0,4 mg
Metadonă oral	4-8-12	fără doză maximă	10 mg
Nicomorfina oral	1	20 mg	5 mg
Nicomorfina i.v.	3	20 mg	5 mg

adaptat după Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations 2009 (17).

3. Stabilirea dozei de morfină orală

Morfina orală rămâne în continuare tratamentul de elecție folosit pe a III-a treaptă a medicației antalgice. Dintre diversele preparate aflate la îndemâna specialiştilor, Morfina sulfat cu eliberare imediată (*Sevredol*®), reprezintă o alternativă excelentă de inițiere rapidă a unui tratament antalgic, foarte uşor de suportat pentru bolnavi.

Titrarea morfinelor cu eliberare imediată comportă 3 etape:

Stabilirea posologiei inițiale

Sevredol permite stabilirea rapidă a posologiei morfinice, determinând un control optim al durerii canceroase. Preparatul permite echilibrarea rapidă a durerilor intense şi instabile, titrarea dozei fiind relativ simplă. Este perfect adaptat vârstelor înaintate sau în cazul tulburărilor metabolice preexistente care predispun la creşterea concentrației sangvine de morfină (insuficiență renală, hipercalcemie, hipotiroidism). După obținerea controlului complet al durerii se poate trece la administrarea unei forme cu eliberare lentă (retard).

Preparatul Sevredol este disponibil sub forma comprimatelor de 10 şi 20 mg. Acțiunea sa începe în 15-30 minute şi durează 4 ore. Doza de inițiere este de 10 mg la 4 ore (60 mg/zi), pentru un adult de vârstă până la 60 de ani, care nu prezintă insuficiență renală. La vârstnici sau la pacienții cu tulburări metabolice se poate începe escaladarea dozei de la cantitatea de 5 mg la fiecare 4 ore. Dozele echivalente ale altor antalgice aflate în uz sunt indicate în tabelul 1. În cazul în care tratamentul anterior cu *Tramadol* sau *Codeină* nu s-a dovedit eficace, doza inițială de ***Sevredol*** va fi cu 50% mai mare decât doza echivalentă de morfină (15).

Tabel 3. Dozele echivalente între morfină şi alte antalgice

Doza de Morfină orală	Doza echivalentă de antalgic
10 mg	60 mg Dextropropoxifen
10 mg	60 mg Codeină
20 mg	60 mg Dihidrocodeină
10 mg	50 mg Petidină
10 mg	50 mg Tramadol
10 mg	5 mg Dextromoramid
32 mg	4 mg Hidromorfon
20 mg	10 mg Nalbufină
6 mg	0,2 mg Buprenorfină
10 mg	5 mg Metadonă (Sintalgon)

Evaluarea după primele 24 ore

Această primă evaluare permite aprecierea intensității durerii de fond, a acceselor dureroase şi a efectelor secundare ale tratamentului morfinic. Efectele secundare posibile sunt constipația şi greața; acestea pot fi combătute printr-un tratament simptomatic adecvat. Se va face o monitorizare atentă a pacientului atât timp cât durerea se menține la o intensitate ridicată.

Administrarea la intervale fixe de timp (după titrarea inițială) şi nu la cerere

Medicația trebuie administrată la intervale de timp fixe (principiul *around the clock*) pentru a menține nivelele plasmatice la concentrații minime eficace pentru combaterea durerii. Toți pacienții trebuie să primească tratamentul opioid „around the clock” cu utilizarea ocazională a unor doze tranzitorii (*breakthrough dose*) pentru managementul durerii tranzitorii. Dozele tip *breakthrough* sunt echivalente cu + 10-15% din doza totală zilnică. Dacă sunt necesare mai mult de patru doze *breakthrough* pe zi, tratamentul opioid cu preparate cu eliberare lentă trebuie adaptat. Opioizii cu acțiune rapidă vor fi preferați pentru dozele *breakthrough* (16). Timpul necesar de atingere a efectului analgezic constant (ex. 24h pentru Morfină, 5-7 zile pentru Metadonă).

Nici un opioid nu a demonstrat un profil de toxicitate mai bun sau o eficacitate superioară, excepție, petidina, considerată inferioară altor opioizi datorită acumulării metaboliților toxici !

Nu sunt avantaje între opioizii cu eliminare imediată față de cele cu eliminare lentă în termenii eficacității analgezice (reducerea intensității durerii sau creşterea ameliorării durerii). Nu sunt diferențe în efectele secundare sau alte rezultate.

Opioizii cu durata scurtă de acțiune precum: *morfina, hidromorfon, fentanil, oxicodon* şi oximorfon sunt în general favorizați în administrarea inițială deoarece sunt mai uşor de titrat decât agenții cu acțiune lungă. Preparatele de opioizi cu eliberare lentă depăşesc inconvenientul administrării după principiul *around-the-clock* față de opioizii cu durata scurtă de acțiune (10).

4. Adaptarea căii de administrare în funcție de necesitățile pacientului (individualizarea căii de administrare, dozei şi schemei)

Opioizii se vor administra alegând calea cea mai adecvată pentru obținerea unui control deplin a durerii. Căile de administrare ale opioizilor pot fi împărțite în 2 grupe distincte:

căile non-invazive: orală, rectală, transcutană, transmucoasă şi sublinguală

căile invazive: intramusculară, endovenoasă, subcutanată, periduralǎ şi subarahnoidiană.

Pacienții care suferă e durere severă sunt tratați obişnuit prin opioide uzuale. Morfina orală este baza terapiei datorită versatilității administrării, experienței clinice şi demonstrarea non-inferiorității cu alte opioide orale potente. Administrarea *per os* este preferabilă în durerea cronică (convenabilă, flexibilă, relativ stabilă ca nivele sangvine). Morfina este cel mai frecvent utilizată în tratamentul durerii severe (grad III OMS). Calea orală este calea preferată. Dacă se administrează parenteral, doza echivalentă este de 1/3 din cea orală (11).

Morfina orală cu eliberare lentă sunt tratamentul de elecție la pacienții capabili de terapie orală, după ce doza generală a fost stabilită.

În prezent sunt disponibile preparate morfinice cu eliberare lentă: *Morfină sulfat* (*MST Continus*® cp. 10, 30, 60, 100 şi 200 mg) şi *Morfină clorhidrat* (*Vendal*® cp. 10, 30, 60 şi 100 mg). Acestea reprezintă indicația optimă pentru administrare în ambulator, fiind comode şi bine tolerate. Pentru a nu întrerupe sistemul de eliberare lentă-controlată a substanței active, nu este permisă sfărâmarea tabletei. Pe lângă Morfină, poate fi administrat *per os Oxicodon*.

La pacienții care **nu** au fost tratați în prealabil cu opioide şi cei care au primit alte opioide decât morfina, cea mai bună metodă de dozare a morfinelor orale cu eliberare lentă este a se stabiliza pacientul prin folosirea unei morfine cu eliberare rapidă timp de câteva zile. Fiecare antalgic opioid trebuie dozat împotriva durerii şi a efectelor secundare la fiecare pacient, individual (12).

a. Calea orală

Administrarea *per os* este preferabilă în durerea cronică (convenbilă, flexibilă, relativ stabilă ca nivele sangvine).

Morfinele orale cu eliberare lentă sunt tratamentul de elecție la pacienții capabili de terapie orală, după ce doza generală a fost stabilită.

În prezent sunt disponibile preparate *morfinice cu eliberare lentă*: ***Morfină sulfat*** (***MST Continus***® cp. 10, 30, 60, 100 şi 200 mg) şi ***Morfină hidroclorid*** (***Vendal***® cp. 10, 30, 60 şi 100 mg). Acestea reprezintă indicația optimă pentru administrare în ambulator, fiind comode şi bine tolerate. Pentru a nu întrerupe sistemul de eliberare lentă-controlată a substanței active, nu este permisă sfărâmarea tabletei. Pe lângă Morfină, poate fi administrat *per os* ***Oxicodon***.

Dintre căile neinvazive, calea orală este cea mai utilizată şi mai acceptată de pacienți. Căile alternative vor fi luate în considerație numai când sunt prezente obstrucții orofaringiene şi ale tractului gastrointestinal sau în cazul creşterii toleranței la antalgice, cu reducerea efectului analgezic. Calea orală este convenabilă şi sub aspectul prețului de cost.

b. Calea rectală

Trebuie considerată ca o alternativă a căii orale. Morfina este absorbită la nivel rectal cu aceeaşi eficacitate, cu avantajul unei acțiuni mai rapide. Între altele, calea rectală este recomandată când capacitatea de absorbție este scăzută.

c. Calea transdermică

Fentanyl (*patch*-uri de 25, 50, 75 şi 100 µg/h) este un opioid frecvent administrat transdermic. Este posibilă asocierea diferitelor tipuri de aplicații transdermice de Fentanyl (***Durogesic***®) pentru a atinge o doză individualizată. După aplicarea *patch*-ului, acțiunea Fentanyl continuă timp de 72 ore.

Actual sunt în studiu şi alte căi de administrare ale morfinei (ca morfină citrat), pe cale transcutană prin ionoforeză (*EMDA*, *Electronoactive Drug Administration*) sau sublingual etc.

d. Calea transmucoasă

Este utilizată pentru administrarea ***Buprenorfinei*** la o doză de 0,4 mg la fiecare 8 ore. Deoarece este un agonist parțial, nu se va depăşi doza de 3-5 mg/zi.

Recent, a fost propus un produs de ***Fentanyl*** administrabil pe cale transmucoasă, ce determină o absorbție rapidă în 5-10 minute. Această absorbție rapidă se asociază cu o acțiune antalgică, caracteristică, foarte utilă în controlul durerii intermitente („*breakthrough pain*”).

e. Calea parenterală

Intramuscular (IM): Este dureroasă, prezintă fluctuații mari în absorbție musculară, latență de 30-60minute până la obținerea efectului comparativ cu administrarea orală. Este indicată la acei pacienți la care este necesar un control rapid al durerii sau la care sunt necesare doze mult mai crescute de opioizi. Calea intramusculară este justificată numai în caz de urgență, când nu se poate apela la altă cale. Se va prefera muşchiul deltoid, cu absorbție mai rapidă.

Intravenos (IV): Bolusul este calea preferată în durerea acută; cu debut rapid. Timpul până la efectul maxim este scurt (1-5 min. Fentanyl, 15-30 min. Morfină).

Perfuzia continuă endovenoasă poate fi cea mai adecvată când este necesară administrarea unui volum crescut de lichid sau când se utilizează Metadona (Sintalgon®) injectabilă. Dacă este necesară o analgezie pe termen lung, se recomandă amplasarea unui cateter venos central conectat la un *porth* sau rezervor subcutanat. Se recurge la calea subcutanată când greaţa şi vărsăturile fac administrarea orală inutilă sau când controlul analgeziei pe cale orală este insuficient. La pacienţii trataţi la domiciliu poate fi necesară infuzia continuă de analgezice, situaţie în care se pot utiliza pompe externe de perfuzie conectate la o canulă („fluturaş") de teflon poziţionată subcutanat în regiunea toracică sau abdominală.

Iniţierea tratamentului cu opioizi pe cale I.V. sau S.C se face cu doze de 1-2mg/oră. Fiecare antalgic opioid trebuie dozat împotriva durerii şi a efectelor secundare la fiecare pacient, individual.

f. Calea spinală

Permite contactul direct al analgeticului cu receptorii specifici (receptorii morfinici localizaţi la nivelul cornului posterior al măduvei şi al substanţei gri periapeductale), scurtcircuitând faza de distribuţie prin sânge, ceea ce permite o selectivitate crescută şi o mai bună analgezie. Medicaţia antalgică poate fi administrată sub 3 forme: în bolus, la ore programate şi ca perfuzie controlată de pacient (*patient controlled analgesia* - PCA).

Morfina injectată pe cale peridurală este de circa 5-10 ori mai potentă decât Morfina administrată pe cale sistemică, în timp ce administrarea pe cale subarahnoidiană este de 10 ori mai puternică decât cea pe cale peridurală, deoarece depăşeşte dura mater, obstacolul major la trecerea morfinei hidrofile.

Morfina pe cale spinală (peridurală şi subarahnoidiană) este în măsură să controleze durerea la majoritatea pacienţilor trataţi, cu rezultate diverse, în funcţie de tipul de durere. Datorită solubilităţii sale joase, Morfina difuzează până la ocuparea întregului spaţiu subarahnoidian (70%); aceasta explică efectul său plurisegmental. În general calea de administrare spinală şi ventriculară ar trebui luate în consideraţie numai când dozele de Morfină administrate pe altă cale sunt foarte crescute, cu riscul de apariţie a unor efecte secundare grave.

Administrarea prelungită de Morfină pe cale spinală necesită implantarea „parţială" sau „totală" a unui cateter în spaţiul peridural / subarahnoidian.

În cazul *dispozitivelor parţial implantabile*, cateterele sunt poziţionate în spaţiul peridural sau subarahnoidian după ce sunt tunelizate subcutanat pe o distantă de 30-40 cm, fiind fixate la tegumente la nivelul spinei iliace antero-superioare sau al regiunii mamare. Cateterul este conectat la un filtru bacterian, prevăzut cu valve speciale, înlocuite după fiecare administrare. Acest tip de cateter are avantajul simplităţii implantului şi al preţului de cost scăzut.

Dacă există intenţia unei utilizări prelungite, mai ales a cateterelor cu implant subarahnoidian se preferă *dispozitivele total implantabile*, cu preţ de cost mai crescut, dar care oferă garanţii în ceea ce priveşte menţinerea sterilităţii sistemului (datorită interpoziţiei pielii) şi a riscului de modificare a poziţiei cateterului. Aceste dispozitive sunt constituite dintr-un cateter racordat la o capsulă subcutanată (*porth*) care face legătura cu o pompă de perfuzie continuă.

Creşterea concentraţiei de morfină în LCR corespunde unei concentraţii plasmatice joase, cu absenţa fenomenelor sistemice şi acţiunii semnificative la nivelul receptorilor supraspinali (12).

g. Calea intraventriculară

Dozele de Morfină injectate în ventriculii laterali exercită o acțiune mixtă: spinală şi supraspinală, în prima oră după administrare. Morfina trece din sistemul ventricular în spațiul subarahnoidian spinal prin orificiile Monro, Luskha şi Magendie, acționând şi asupra „zonei de intrare a rădăcinilor spinale” (Drez), prin acelaşi mecanism ca şi în administrarea subarahnoidiană.

5. Utilizarea asociațiilor de analgezice

Utilizarea asociațiilor de droguri permite creşterea efectelor analgezice fără creşterea dozelor de opioid. Asociațiile care determină efecte analgezice aditive includ:

Opioid + non-opioid

Opioid + anthistaminic (100mg IM Hidroxizină) şi

Opioid + amfetamina (10mg IM Dextroamfetamină) (19).

6. Anticiparea şi tratarea efectelor secundare

Efectele secundare asociate cu opiaceele depind de circumstanțe multiple. Mecanismul de acțiune al acestor efecte este parțial înțeles, depinzând de o serie de factori precum vârsta pacientului, extensia bolii, anumite disfuncții de organ, administrarea crescută a anumitor medicamente, expunerea prealabilă la opioizi şi calea de administrare.

Este important de reținut că efectele secundare ale opioidelor trebuie cunoscute şi aplicate măsuri de tratament profilactic. Majoritatea pacienților dezvoltă toleranță la efectele secundare mai rapid decât la efectele analgezice ale opioidelor.

Cele mai frecvente efecte secundare ale opioizilor sunt:

- sedarea, somnolență
- depresia respiratorie
- constipația
- grețuri şi vărsături
- retenția urinară
- mioclonii multifocale
- hipotensiunea posturală
- mioză
- uscăciunea gurii
- prurit (13)

Reducerea dozelor poate fi o alternativă la efectele secundare refractare. Se pot utiliza coanalgezice sau alte metode alternative (ex. blocajul neurologic).

Alte strategii includ utilizarea antiemeticelor pentru grețuri, laxative pentru constipație şi psihostimulante pentru căderi tensionale. Alternativ, schimbarea cu un alt agonist opioid şi/sau o altă cale de administrare permite titrarea la doze adecvate de analgezic dar fără aceleaşi efecte secundare. Naloxon (Narcanti®) este un antagonist opioid pe termen scurt pentru uz IV (1f = 0,4 mg) capabil să combată simptomele supradozelor de opioizi (14).

Chiar şi la pacienții cu boli respiratorii se pot administra opioizi fără riscul unor depresii respiratorii, cu condiția unei monitorizări atente, prin scăderea dozelor administrate sau prin modificarea medicației.

Atunci când totuşi apare, depresia respiratorie poate fi controlată cu Naloxon. Naloxon este un antagonist opioid (doza sugerată este de 0,4mg/mL). Efectul ameliorării funcției respiratorii va fi contrabalansat de combaterea efectului antalgic al opioidului (15).

a. Sedarea – opioidele analgezice determină sedare şi somnolență. În anumite circumstanțe, acest efect este util, ca parte a premedicației, înaintea anesteziei. Sedarea este prezentă în primele zile de administrare, când opioizii sunt introduşi gradat. Dacă durerea este calmată, este posibilă scăderea dozei cu 25%, ceea ce determină abolirea sedării.

Sedarea poate fi combătută prin scăderea nivelelor de opioid pe doză şi creşterea frecvenţei dozelor. Această metodă de administrare menţine doza totală zilnică prin descreşterea nivelelor plasmatice. Unii pacienţi sunt mai puţin sedaţi dacă se schimbă opioidul sau dacă se introduce o medicaţie adjuvantă precum: cofeina, dextroamfetamina, metilfenidatul.

Depresia SNC de către opioizi este mai accentuată la consumatorii cronici de alcool sau de benzodiazepine. Amfetamina, metilfenidat şi cafeina au demonstrat efecte de combatere a somnolenţei induse de opioizi. Se scad dozele altor adjuvante precum: Cimetidina, barbituricele şi alte anxiolitice.

b. Depresia respiratorie – reprezintă, potenţial, cea mai serioasă complicaţie a opioizilor puternici. Opioizii acţionează direct asupra centrului respirator, producând o depresie dependentă de doză, până la apnee. Moartea pacienţilor care primesc o supradoză de morfină este întotdeauna determinată de blocarea respiratorie. Totuşi, în practica clinică, depresia este foarte rară, şi opioizii nu trebuie contraindicaţi datorită efectelor respiratorii, mai ales la pacienţii terminali.

La doze echianalgezice toţi derivaţii de Morfină determină un grad echivalent de depresie respiratorie. Din aceste motive, pacienţii cu afecţiuni respiratorii, în primul rând cu astm bronşic, sunt predispuşi la probleme respiratorii după administrarea de opioizi analgezici.

Depresia respiratorie şi retenţia de CO_2 este asociată cu vasodilataţie cerebrală şi creşterea presiunii LCR. În practică, depresia respiratorie poate fi prevenită.

Durerea stimulează respiraţia, astfel încât orice durere va antagoniza depresia SNC indusă de opioizi. Efectul de *depresie* apare doar când durerea este controlată. Prin stabilirea unei doze optime de opioizi, este posibil controlul durerii fără efecte inhibitorii respiratorii. De asemenea, toleranţa la acţiunile Morfinei se dezvoltă suficient de rapid, permiţând ca dozele mari de opioid, să fie utilizate fără riscul unor efecte respiratorii semnificative.

Chiar şi la pacienţii cu boli respiratorii se pot administra opioizi fără riscul unor depresii respiratorii, cu condiţia unei monitorizări atente, prin scăderea dozelor administrate sau prin modificarea medicaţiei.

Atunci când totuşi apare, depresia respiratorie poate fi controlată cu Naloxon. Naloxonul este un antagonist opioid (doza sugerată este de 0,4mg/mL). Efectul ameliorării funcţiei respiratorii va fi contrabalansat de combaterea efectului antalgic al opioidului (16).

c. Constipaţia – reprezintă cel mai frecventşi, uneori sever, efect secundar al opioizilor, datorat sumării intervenţiei mai multor mecanisme, la diferite nivele ale tractului gastro-intestinal, precum scăderea secreţiei gastro-intestinale, scăderea peristaltismului etc. Toleranţa la acest efect secundar se dezvoltă dar lent.

Constipaţia este mai severă la vârstnici şi la cei cu diete sărace în fibre vegetale. Deoarece constipaţia este previzibilă, fiind prezentă la toţi pacienţii, se vor administra profilactic laxative la cei ce primesc o terapie pe termen lung.

Laxativele includ lubrifiante simple, stimularea chimică, agenţii osmotici şi hidratanţii de fecale. Cel mai frecvent lubrifiant utilizat este parafina lichidă. Aceasta nu poate fi administrată mult timp, deoarece interferă cu absorbţia vitaminelor liposolubile. Medicaţia de stimulare chimică include: senna, bisacodyl şi fenolftaleina. Dozarea acestor agenţi va trebui crescută gradat, în funcţie de necesităţile pacienţilor. Acţiunea laxativelor se instalează în decurs de 2-8 ore.

Agenţii osmotici cresc retenţia de apă în intestin şi volumul materiilor fecale din colon. Ingestia de lichide trebuie crescută pentru a compensa această acţiune (11).

Sărurile de magneziu nu vor fi administrate la pacienţii cu funcţie renală perturbată, iar agenţii care conţin sodiu nu vor fi administraţi la cardiaci sau la cei cu boli inflamatorii intestinale.

Se recurge la clisme în caz de rezistență la medicația menționată. Clismele sunt totuşi dezagreabile pentru pacienți şi determină alte simptome, precum durerea abdominală sau inconsistența fecală, deci nu vor putea fi utilizate mult timp.

În cazurile severe, agenții gastrokinetici precum metoclopramid şi cisaprid pot fi de ajutor. Aceştia sunt contraindicați după chirurgia gastro-intestinală. Naloxona *per os* este eficace în tratamentul constipației dar gradul de utilizare depinde de gradul expunerii la opioizi (18).

În concluzie, constipația poate fi controlată cu fibre şi lichide. Tratamentul medicamentos se va face în general cu laxative osmotice şi stimulente, recurgând la clismă doar în cazurile de constipație rebelă. În cazurile foarte rezistente se recomandă Naloxon P.O.(11).

d. Greața şi vărsăturile – pot apare la 50% din pacienții ce sunt tratați cu Morfină orală. Aceste efecte secundare pot fi variabile în intensitate şi sunt uşor de controlat cu antiemetice, deşi unele pot fi severe, determinând renunțarea la opioizi. Grețurile şi vărsăturile dispar de obicei după câteva zile de la administrarea opioidului. Morfina determină o acțiune directă asupra unei zone chemoreceptoare „*trigger*” pentru vărsături, ca şi o acțiune indirectă asupra tractului gastro-intestinal (stază gastrică, descreşterea motilității, constipație).

Morfina poate creşte sensibilitatea aparatului vestibular al urechii, creând posibilitatea de a induce voma la mişcări. Toleranța la aceste efecte secundare se dezvoltă după administrarea repetată a opioizilor.

Antiemeticele precum: Proclorpromazina, Clorpromazina (30mg/zi) sau Haloperidol (1-2 mg/zi), pot fi administrate profilactic la pacienții cu tratament de tip morfinic. Se începe cu Proclorpromazina concomitent cu administrarea opioidului pentru a clarifica un regim antiemetic ulterior. Droperidolul a fost notat ca eficace în combaterea grețurilor şi vărsăturilor induse de opioide.

Când vărsăturile sunt legate de mişcări se poate administra Scopolamină sau antihistaminice.

Emeza indusă de tratamentele chimio-radioterapice poate fi controlată cu Metoclopramid (30 mg/zi), cu sau fără dexametazonă sau cu antagonişti de 5-HT_3, precum ondansetron, granisetron şi palonosetron.

Nu se recomandă tratamentul preventiv al vomismentelor provocate de obstrucție.

În aceste cazuri poate fi utilă medicația cu Octreotid. Octreotidul este util în obstrucția gastrointestinală şi poate determina reducerea secrețiilor gastro-intestinale la aceşti pacienți.

Dacă greața şi vărsăturile nu pot fi controlate, atunci se recomandă schimbarea cu alt opioid, în doze echivalente sau se schimbă calea de administrare.

Morfina administrată epidural determină grețuri şi vărsături de peste 5 ori mai mult față de administrarea I.V.

e. Retenția urinară – opioizii pot acționa pentru a creşte tonusul sfincterului vezical, ceea ce provoacă retenția urinară. Acesta este mai frecventă la pacienții vârstnici. Sondarea vezicală poate fi necesară pentru a trata această problemă tranzitorie.

f. Miocloniile focale – reprezintă spasmele musculare precoce, asociate tipic cu mişcări ale extremităților. Opioizii analgezici pot determina mioclonus multifocal. Acesta este un semn de toxicitate şi poate indica necesitatea de reducere a dozelor. Simptomele sunt mult mai pronunțate după administrarea unor doze repetate de Mialgin pe cale parenterală. Acumularea de norepinefrină este responsabilă pentru această toxicitate. Mioclonusul poate fi tratat cu benzodiazepine, cel mai frecvent Clonazepam. În absența remisiunii simptomelor clinice, la un număr mic de pacienți se va trece la utilizarea altui opioid. Miocloniiile focale şi convulsiile survin după dozele multiple de Meperidină (la doze de Mialgin de peste 250mg/zi) datorită acumulării metabolitului său Normeperidina (timp de înjumătățire de 16

ore) fiind necesare 2 sau 3 zile până la dispariția semnelor de hiperiritabilitate SNC. Se poate combate cu Diazepam IV dacă apar convulsiile. Meperidina este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (5,11,18).

g. Hipotensiunea posturală – este un efect secundar rar. Morfina şi opioizii similari acționează asupra centrului vasomotor inducând un răspuns fiziologic presor, care asociat cu vasodilatația periferică se concretizează în apariția hipotensiunii posturale. Morfina poate determina bradicardie.

h. Miozis – opioizii pot determina constricții pupilare cu miozis. Mioza poate fi semnul unei supradoze de opioizi şi poate complica examinarea neurologică.

i. Uscăciunea gurii – nu este întotdeauna recunoscută ca efect secundar, deşi se poate întâlni în 60% cazuri. Uscăciunea gurii poate fi tratată prin consumul de alimente cu conținut lichidian crescut. Sunt indicate spălăturile bucale, dar fără soluții care conțin alcool.

j. Pruritul – poate fi considerat un efect secundar mai frecvent după administrarea epidurală şi spinală. Este frecvent localizat pe față şi mai ales pe nas. Deşi nu este o problemă medicală serioasă, pruritul este neplăcută în contextul unei suferințe mai complexe. Tratamentul cu antihistaminice poate fi util.

k. Confuzia şi delirul – odată cu începerea tratamentului cu opioizi sau la creşterea dozelor pot apare stări confuzionale şi chiar delir, care se pot remite în curs de câteva zile.

Confuzia persistentă atribuită opioizilor este rară. La pacienții ce prezintă deja confuzie şi delir, opioizii pot contribui la agravarea acestor stări.

În asemenea cazuri, dozele de opioizi pot fi reduse dacă analgezia este adecvată sau se recurge la administrarea altor opioizi.

l. Hiperexcitabilitatea şi hiperalgezia au fost raportate la pacienții cu doze foarte mari de Morfină şi Hidromorfon şi sunt caracterizate de: durere necontrolabilă, hipervigilență, hiperalgezie şi alodinie. Tratamentul cel mai eficace este reducerea rapidă a dozelor şi substituirea cu un opioid alternativ precum Metadona. Mecanismul de acțiune este neclar (posibil prin acțiune mediată prin inhibiția postsinaptică mediată de Glicină pe neuronii conului medular dorsal reducând inhibiția postsinaptică şi cauzând alodinie şi mioclonus.

m. Halucinațiile şi confuzia – sunt relativ neobişnuite, dar pot apare particular la vârstnici. Mai puțin menționate sunt tremurăturile şi secusele musculare, transpirațiile şi scăderea libidoului.

n. Reacțiile alergice – survin puțin frecvent după administrarea de opioizi. Totuşi, frecvent sunt descrişi pacienți „alergici" la opioide. Acest fapt rezultă ca un deficit de interpretare (de către pacient sau terapeut) a simptomele secundare frecvente la opioizi precum greața, vărsăturile sau transpirațiile. În majoritatea cazurilor discuția cu pacientul este suficientă pentru a clarifica acest subiect.

Alergia la Morfină şi la alți opioizi puternici – se poate produce prin eliberarea histaminei, care poate contribui la producerea astmului şi urticariei, la pacienții alergici. Histamina poate determina aspectul de „ochi roşii", roşeața feței sau *flush* cutanat.

Destul de frecvent, unii pacienți renunță la tratamentul cu Morfină, datorită alergiei sau a efectelor secundare asociate cu efectele antalgice (precum sedarea, greața, vărsăturile)(5).

6. Combaterea fenomenului de dependență şi toleranță

Combaterea fenomenelor de dependență, toleranță implică următoarea terminologie:

a. Toleranța este necesitatea de a creşte doza pentru a menține acelaşi efect; farmacologic este expresia dozei–răspuns. Toleranța la un opioid nu presupune toleranța completă la alt opioid. Acest fenomen de intoleranță este incompletă elucidat de reducerea

dramatică în necesitățile de dozaj pentru a determina analgezia la pacienții la care se schimbă un opioid cu altul (ex. de la Morfină sau Hidromorfină la Metadonă).

Mecanismul toleranței la opioizi demonstrează că receptorul de tip N-*meti*l D-*aspartat* (NMDA) a transmisiei excitatorii simpatice joacă un rol critic în toleranța la analgezie. Pe modele animale de durere neuropatică, antagoniştii de NMDA blochează dezvoltarea toleranței fără a bloca toleranța la Morfină.

Pentru evitarea apariției toleranței se pot asocia narcoticele cu non-narcotice, sau se poate trece la administrarea de narcotice alternative, pentru care fenomenul de toleranță încrucişată este mult mai rar, sau se preferă administrarea orală față de cea parenterală.

În practică, o durere este rezistentă la opioizi dacă:

- nu există o ameliorare sau reducere minoră a durerii în ciuda creşterii progresive a dozelor (16).

- există numeroase efecte adverse intolerabile în ciuda măsurilor curente de control a acestora

b. Dependența psihică este starea în care este necesară administrarea continuă pentru a preveni debutul fenomenului de sevraj. Datele actuale disponibile şi experiența clinică indică faptul că riscul de toxico-dependență iatrogenă este mult mai redus, dacă nu practic absent. Dependența psihologică se manifestă în relație cu multipli factori medicali, sociali şi economici.

Addicția survine rareori la pacienții cu cancer sau alte suferințe medicale în absența istoricului de abuz de drog.

Diminuarea dozei se face treptat şi lent (atenție la dezvoltarea dependenței psihice şi prevenirea fenomenului de sevraj

c. Dependența fizică (sevraj) este definită ca starea compulsivă de rău şi comportamentul determinat de necesitatea imperioasă, irezistibilă a procurării şi utilizării drogului.

d. Pseudoaddicția se defineşte când un pacient cu durerea necalmată dezvoltă un comportament care reclamă tratarea imperioasă a acelei dureri. ***Tipul de abstenție variază în funcție de opioid.*** De exemplu la morfină, simptomele de sevraj survin la 6-12 ore de la sistare. Reinstituirea administrării de opioid în doză de aproximativ 25% din doza prealabilă suprimă aceste simptome.

Nu se etichetează un pacient ca dependent (addicted, psihologic dependent) numai dacă este dependent fizic sau tolerant la opioizi ! (17).

Toleranța la opioid sau dependența psihică nu este echivalentă cu dependența la drog.

Toți agenții agonişti-antagonişti pot determina precipitarea sindromului de sevraj la pacienții ce au fost tratați cu opioizi puternici şi au dezvoltat dependență psihică.

Reducerea dozelor poate fi o alternativă la efectele secundare refractare. Se pot utiliza coanalgezice sau alte metode alternative (ex. blocajul neurologic) (18).

Naloxon (*Narcanti* ®) este un antagonist opioid pe termen scurt pentru uz IV (1f = 0,4mg) capabil să reverseze simptomele supradozelor de opioizi."

7. Erori şi obstacole în calea tratamentului optim cu opioizi

Erorile frecvente în tratamentul durerii cronice din cancer se pot datora:

dozaj insuficient

doze prea mari de opiacee de treaptă II

combinație de 2 opioizi foarte puternici (ex. Morfina + antagonişti parțiali ai Morfinei)

analiza insuficientă a durerii (15).

Barierele în controlul durerii la pacienții cu cancer includ:

În relație cu pacientul: aversiunea în a-şi comunica durerea, teama că durerea semnifică evoluția nefavorabilă a bolii, teama de addicție, teama de efecte secundare, teama de boală, de boală, de procedurile terapeutice agresive.

În relație cu medicul: eşecul aprecierii severității durerii, cunoaşterea deficitară a managementului durerii, tendința la subdozare datorită reținerii datorate efectelor secundare sau dezvoltării addicției.

Barierele instituționale: absența comandamentelor de a face din tratamentul durerii o prioritate, absența resurselor, absența utilizării instrumentelor de evaluare a durerii (16).

În unele ocazii, la pacienții în stare terminală, durerea este percepută a fi „ refractară”. Decizia de a eticheta o durere ca fiind refractară, se va efectua pe baza următoarelor criterii:

tratamentul nu este capabil să obțină controlul durerii

este asociată cu morbiditate acută şi cronică excesivă şi intolerabilă

este imposibil a fi controlată într-un interval optim de timp (18).

Ghidul de recomandări a European Society of Medical Oncology (ESMO) precizează:

Tratamentul durerii uşoare (nivel I OMS)

Durerea minimă se tratează cu analgezice neopioide precum acetaminofen/ paracetamol sau antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Inhibitorii de COX2 pot fi o alternativă la pacienții cu intoleranță la AINS.

Tratamentul durerii moderate (nivel II OMS)

Opioizii slabi pot fi utilizați pentru durerea moderată persistentă în ciuda dozelor adecvate de analgetice neopioide.

Dozele reduse de opioizi sau echivalenții acestora ar putea fi o alternativă rezonabilă, mai ales dacă se anticipeză o durere progresivă.

Opioizii slabi ar putea fi asociați cu antiinflamatorii nesteroidiene dat NU cu analgezicele nivelului III OMS de analgezie.

Tratamentul durerii severe (nivel III OMS)

Morfina este cel mai frecvent utilizată în tratamentul durerii severe. Calea orală este de preferat. Dacă se administrează parenteral, doza echivalentă este de 1/3 din medicația orală. Hidromorfonul sau oxicodon, în formula cu eliberare imediată sau formulări cu eliberare modificată sunt alternative eficace la morfina orală. Fentanyl transdermic şi buprenorfina transdermală sunt cel mai bine rezervate pacienților cu necesități de opioizi stabile.

Metadona (Sintalgon®) poate fi o alternativă validă dar utilizarea sa poate fi mult mai complicată datorită diferenței marcate inter-individuale şi a timpului de înjumătățire şi duratei de acțiune variabile.

Fentanyl transdermal (Durogesic®) este rezervat cel mai bine pentru pacienții a căror necesități de opioide este stabil la un nivel de mai mult de 60mg/zi. Opioizii pot fi asociați cu agenții utilizați în durerea de nivel I OMS (17).

Concluzii

Opioizii reprezintă baza tratamentului durerii în cancer. În funcție de severitatea durerii, a bolilor coexistente, de răspunsurile la terapiile prealabile, farmacoterapiei drogului şi formulărilor disponibile se va alege tratamentul opioid.

Numeroşi opioizi cu trăsături farmacologice sunt disponibili, totuşi nici un opioid nu a demonstrat un profil de toxicitate superior sau o eficacitate superioară altuia (o singură excepție, *petidina* este considerată inferioară altor opioizi datorită acumulării metaboliților toxici).

Nu sunt avantaje între opioizii cu eliminare imediată față de cele cu eliminare lentă în termenii eficacității analgezice (reducerea intensității durerii sau creşterea ameliorării durerii). Nu sunt diferențe în efectele secundare sau alte rezultate.

Opioizii cu durata scurtă de acțiune precum: morfina, hidromorfon, fentanil, oxicodon şi oximorfon sunt în general de preferat în administrarea inițială deoarece sunt mai uşor de titrat decât agenții cu acțiune lungă. Preparatele de opioizi cu eliberare lentă depăşesc inconvenientul administrării după principiul *„around-the-clock”* față de opioizii cu durata scurtă de acțiune.

Terapeuții trebuie să fie instruiți dar şi flexibili în administrarea tratamentului cu opioizi a durerii la pacienții cu cancer deoarece înțelegerea principiilor de administrare şi formulare a agenților opioizi permite terapeuților obținerea celei mai bune calități a vieții pacienților cu durere în cancer.

Bibliografie

1. Caraceni A, Chemy N, Fainsinger R, et al. The Steering Comitee of EAPC Reserch Network. Pain measurement tools and methods in clinical reserch in paliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 239-255.
2. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edn. Geneva: WHO, 1998.
3. National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services. Guidelines for managing cancer pain in adults. London: *NCHSPCS*, 2003.
4. Mungiu OC. *Algeziologie specială*. Editura Polirom, 1999.
5. Foley KM, Abernathy A Supportive care and quality of life- management of cancer pain. In DeVita,Jr VT, Lawrence TS, Rosnberg SA, DePinho RA, Weinberg RA (eds). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer-principles and practice of oncology*.8th edition, Wolter Kluwer/Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 2008: 2757- 2790.
6. Cassidy J, Bisset D, Spence RAJ, Pazne M. Principles of palliative care-pain management. In: Oxford *Hanndbook of oncology*. Second edition. Oxford Univeity Press 2006: 58676-614.
7. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief. A 10-year prospective study. Pain 1995;63: 65-76.
8. Twycross R, Wilcock A. Symptom management in advanced cancer. 3rd edn. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2001.
9. Fallon M, Hanks G, Cherry N, Principlşes of control of cancer pain. BMJ 2006; 332: 1022-1024.
10. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84: 587-93.
11. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Palliative care formulary*. 2nd edn. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2002.
12. Miron L, Marinca M. Durerea în cancer. In Miron L (ed) *Terapia oncologică- opțiuni bazate pe dovezi*. Ed Institutul European, Iaşi 2008: 799-810.
13. Mercandante S, Radbruch L, caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-839.

14. Swarm RA, Rastogi R, Morris DG Pain management. In Govondan R (ed): *The Washington Manual of Oncology*. Second edition, Wolter Kluwer/Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 2008: 469- 484.
15. Prommer EE, Casciato DA. Supportive care. In: Casciato DA (ed): *Manual of clinical oncology*. Sixth edition. Wolters Kluver/ LippincottWilliams & Wilkins, Philadepphia 2009:104-116.
16. Grossman SA, Nesbit S. Cancer pain. In Abelofff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG (eds) *Abeloff's Clinical Oncology*. Fourth Edition, Churchill Livingstone Elsevier, Phildelphia PA 2008: 565-578.
17. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol* 2009, vol 20 (suppl.4): iv170-iv173.
18. Weinstein AM, Anderson PR, Yask AW, Driver L. *Pain management*, în: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ et al (eds): *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 8th Edition, CMP Oncology, New York 2004: 837-856.
19. MIMS. *Handbook of Pain Management*. NAPP Pharmaceuticals Limited 2003.
20. Miron L, Marinca M. Durerea în cancer. In Miron L (ed) *Terapia oncologică- opțiuni bazate pe dovezi*. Ed Institutul European, Iaşi 2008: 799-810.
21. Mercandante S, Radbruch L, caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-839.
22. Swarm RA, Rastogi R, Morris DG Pain management. In Govondan R (ed): *The Washington Manual of Oncology*. Second edition, Wolter Kluwer/Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 2008: 469- 484.
23. Prommer EE, Casciato DA. Supportive care. In: Casciato DA (ed): *Manual of clinical oncology*. Sixth edition. Wolters Kluver/ LippincottWilliams & Wilkins, Philadepphia 2009:104-116.
24. Grossman SA, Nesbit S. Cancer pain. In Abelofff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG (eds) *Abeloff's Clinical Oncology*. Fourth Edition, Churchill Livingstone Elsevier, Phildelphia PA 2008: 565-578.
25. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol* 2009, vol 20 (suppl.4): iv170-iv173.
26. Weinstein AM, Anderson PR, Yask AW, Driver L. *Pain management*, în: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ et al (eds): *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 8th Edition, CMP Oncology, New York 2004: 837-856.
27. MIMS. *Handbook of Pain Management*. NAPP Pharmaceuticals Limited 2003.

10. Aspecte legislative ale regimului stupefiantelor şi psihotropelor Robert Ancuceanu, Bogdan Grigore, Bogdan Ionel Tamba

10. 1. Contextul istoric al legii 339. După 36 de ani în care Legea 73/1969 privind regimul produselor şi substanţelor stupefiante şi psihotrope şi normele ei de aplicare au guvernat (printre altele) terapia durerii în România, sfârşitul anului 2005 a anunţat anumite modificări, pe care unele voci ale lumii medicale, din ce în ce mai puternice, le ceruseră de mai multă vreme. Pe data de 5 decembrie 2005, a apărut în Monitorul Oficial Legea 339 privind regimul juridic al plantelor, substanţelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope. Legea urmează să intre în vigoare în termen de 7 luni de la data publicării (adică la jumătatea anului 2006), dar acest interval de timp a fost prevăzut tocmai pentru că prevederile ei să poată fi cunoscute din vreme şi aplicate fără sincope, în acelaşi timp, în primele şase luni de la publicare urmează a fi elaborate normele de aplicare a legii, care vor fi aprobate prin Hotărâre a Guvernului.

Legea 73/1969 a reprezentat din punctul de vedere al dreptului comparat, o lege foarte bună la momentul elaborării ei, înscriindu-se în spiritul legilor europene (şi nu numai) din anii '60-70 (era epoca exploziei drogurilor în Statele Unite şi în acelaşi an în care legea era adoptată în România, în senatul american se dezbătea *Controlled Substances Act,* care stabilea pentru prima oară un control unic al substanţelor stupefiante şi psihotrope în SUA; Franţa şi-a adoptat principala lege în 1970; Germania a adoptat o lege în 1971, care avea să fie mai târziu modificată etc.). însă, deşi la nivel teoretic, chiar din textul Convenţiei unice asupra stupefiantelor (1961), utilizarea medicală a opioidelor era considerată acceptabilă, psihologia mondială, era că aceste substanţe sau preparatele care le conţin sunt rele, iar utilizarea medicală reprezenta o excepţie tolerată. Această psihologie globală a persistat şi persistă şi în prezent, mai ales în statele sărace. Dacă se compară statisticile oficiale (publicate de INCB) privind consumul de opioide pe cap de locuitor, cele mai mici consumuri există în ţările sărace, iar cele mai mari în ţările occidentale, puternic industrializate (SUA şi ţările Europei occidentale).

De la jumătatea anilor '80 ai secolului trecut, OMS a recunoscut necesitatea de a adapta sistemele naţionale de reglementare a regimului acestor substanţe, pentru a le face să răspundă nevoilor medicale reale. Aşa cum s-a subliniat atunci, aceste sisteme juridice au fost dezvoltate pentru a preveni **abuzul** opioidelor puternice, şi nu pentru a preveni **uzul** opioidelor pentru alinarea durerii în cancer (şi în alte condiţii patologice). Aceleaşi considerente erau valabile şi în România, unde accesul pacienţilor la o terapie adecvată a durerii este încă dificil.

Convenţiile clasifică substanţele şi preparatele cu substanţe stupefiante sau psihotrope în opt tabele: Convenţia din 1961 în patru tabele şi Convenţia din 1971 tot în patru tabele. Urmând modelul de lege elaborat de PNUCID, proiectul prezent de lege le-a clasat în doar trei tabele, pentru următoarele considerente:

clasificarea internaţională în stupefiante şi psihotrope, după cum substanţa este tratată de Convenţia din 1961, respectiv cea din 1971, nu are nici o bază conceptuală: calificarea juridică a numeroase psihotrope se potriveşte perfect stupefiantelor şi în multe cazuri reciproca este adevărată;

clasificarea internaţională nu este în funcţie de periculozitatea sanitară şi socială a substanţei: substanţe care produc doar o slabă dependenţă sunt clasate printre stupefiante, în timp ce substanţe puternic toxicomanogene sunt clasate printre psihotrope; ori, operaţiunile cu aceste substanţe sau produse trebuie să fie supuse unui control mai mult sau mai puţin riguros, după cum substanţa prezintă pericole potenţiale mai mult sau mai puţin grave pentru sănătatea publica şi după cum are sau nu o utilizare în medicină.

Legea 339/2005 încearcă să restabilească echilibrul între politica antidrog, de prevenire a deturnării substanţelor stupefiante sau psihotrope din circuitul licit în cel ilicit, şi

politica sanitară, de a asigura accesul real al fiecărui şi oricărui pacient la o terapie adecvată, în primul rând la terapia durerii. Realizarea acestui deziderat este condiționată însă şi de o educație şi schimbare a mentalităților la nivelul tuturor celor chemați să o aplice: medici, farmacişti, polițişti, autori de politică sanitară, şi probabil că nu în ultimul rând la nivelul publicului, pentru care prescrierea şi utilizarea opioidelor se asociază de cele mai multe ori cu fatalitatea imediată. Ministerul Sănătății Publice a coordonat realizarea unui proiect de *Norme metodologice de aplicare* a *dispozițiilor **Legii nr. 339/2005** privind regimul juridic al plantelor, substanțelor şi preparatelor stupefiante şi psihotrope,* care urmează a fi aprobată prin Hotărâre a Guvernului. Proiectul a fost elaborat de o comisie interministerială alcătuită din specialişti din Ministerul Sănătății Publice, Ministerul Agriculturii, Pădurilor si Dezvoltării Rurale, Ministerul Administrației şi Internelor şi Agenția Națională Antidrog, care s-a consultat în diverse probleme tehnice specifice cu organizațiile profesionale (Colegiul Medicilor din România, Colegiul Farmaciştilor din România), precum şi cu alte organizații non-guvernamentale. în plus, la realizarea Normelor, au fost luate în considerare numeroase observații şi propuneri adresate direct de către experți din domeniul reglementărilor substanțelor aflate sub control din Europa şi Statele Unite ale Americii, precum şi o bogată documentație sintetizând experiențele diferitelor autorități competente şi organizații acționând în domeniul controlului circuitului legal al plantelor, substanțelor şi produselor stupefiante şi psihotrope.

Aceste reglementări asigură, în primul rând, o mai bună accesibilitate a pacienților la medicația adecvată împotriva durerii, păstrând echilibrul optim cu măsurile de control al substanțelor stupefiante şi psihotrope. De asemenea, Normele metodologice aduc o mai justă recunoaştere a competențelor profesioniştilor din domeniul sănătății, reducând restricțiile birocratice la prescriere pentru medici şi eliminând autorizația pentru deținere de medicamente stupefiante pentru farmacii, cu condiția păstrării unei evidențe adecvate a substanțelor aflate sub control.

în plus, se realizează reglementarea situațiilor speciale ale călătorilor internaționali, aflați în tratament cu medicamente cu conținut stupefiant şi psihotrop, în continuare sunt prezentate succint noile proceduri prevăzute în reglementări.

Prescrierea în ambulator

Conform art. 36 alin. (1), orice medic cu autorizație de liberă practică poate prescrie stupefiante şi psihotrope pe o prescripție medicală securizată autocopiantă în patru exemplare (destinate pacientului, farmaciei şi, după caz, Casei de Asigurări de Sănătate; un exemplar rămâne în carnetul de prescripții al medicului care a completat prescripția).

Formularele prescripțiilor medicale pentru preparatele care conțin substanțe opioide puternice sunt de culoare galbenă (tabelul II), iar cele pentru preparatele psihotrope sau opioide slabe sunt de culoare verde (tabelul III). Când pentru acelaşi pacient se impune prescrierea unor preparate din liste diferite şi/sau a unor preparate ce conțin substanțe nesupuse controlului prezentelor norme, se utilizează formularul corespunzător substanței supuse celui mai riguros control.

Formular pentru prescripţiile de preparate cuprinse în tabelul II

Formular pentru prescripţiile de preparate cuprinse în tabelul III

Figura 12: imprimate tipizate.

Carnetele de prescripţii securizate sunt disponibile la Autorităţile de sănătate publica judeţene, respectiv Autoritatea de Sănătate Publică a Municipiului Bucureşti (art. 39 din Normele metodologice).

O prescripţie poate cuprinde cel mult trei preparate, ori un medicament în până trei forme farmaceutice diferite, şi numai cantitatea de preparate necesar tratamentului **pentru 30 de zile.** Cantitatea totală de preparate poate fi eliberat fracţionat la solicitarea pacientului.

Medicul poate emite o nouă prescripţie înainte de 30 de zile, pentru acelasi pacient, dacă în timpul tratamentului apar în starea de sănătate a pacientului modificări care impun schimbarea dozei sau a medicamentelor, cât şi la epuizarea dozei prescrise.

Prescripţia pentru preparatele care conţin substanţe din tabelul II trebuie prezentată la farmacie în cel mult 10 zile de la data prescrierii, iar pentru preparatele care conţin substanţele din tabelul III în cel mult 30 zile Preparatele pot fi ridicate fracţionat, în cel mult trei tranşe, din aceeaşi farmacie, în perioada de valabilitate a prescripţiei, cu condiţia confirmării cantităţilor ridicate pe cele două exemplare ale prescripţiei. in situaţia în care eliberarea fracţionată este determinată de lipsa preparatului din farmacie, aceasta este obligată să procure preparatul în cel mult două zile lucrătoare.

Orice sustragere, pierdere sau distrugere accidentală de formulare se anunţă imediat de către medic la Autoritatea de Sănătate Publică de la care a ridicat formularele, care comunică aceasta Colegiului Naţional al Farmaciştilor, pentru a informa farmaciile. De la intrarea în vigoare a Normelor metodologice până în data de 31 decembrie, este o perioada de tranziţie, în care noile prescripţii vor funcţiona în paralel cu reţetele cu timbru sec (fără însă a mai fi nevoie de autorizarea pacientului). Farmaciile pot deţine opioide în baza autorizaţiei de funcţionare nemaiavând nevoie de o autorizaţie specială.

10.3. Tratamentul cu medicamente cu conţinut de stupefiante şi substanţe psihotrope pentru călătorii internaţionali

Persoanele fizice aflate pe teritoriul României care, pe baza unei prescripţii medicale, au nevoie de medicamente ce conţin substanţe din tabelul II din anexa la Legea nr. 339/2005 şi

doresc să călătorească în alt stat, trebuie să solicite Ministerului Sănătății Publice emiterea unui certificat pentru deținerea medicamentelor cu conținut stupefiant şi psihotrop în scop terapeutic. Certificatul se solicită de către medicul care prescrie medicamentul sau de către pacient. Solicitantul depune o cerere tip însoțită de prescripția medicală. Cantitatea totală a medicamentelor ce pot fi prevăzute este cea necesară pe durata călătoriei, dar nu mai mult de 30 de zile. Pentru fiecare medicament se emite un certificat separat. Certificatul are valabilitatea de 30 de zile.

Cercetare cu substanțe stupefiante şi psihotrope

Autorizarea de deținere de substanțe stupefiante şi psihotrope în scopul cercetării medicale sau în scopuri educaționale, se obține de la Ministerul Sănătății Publice, pe baza unui dosar de solicitare, conform art. 57 din Normele metodologice. Autorizația se eliberează pe perioada desfăşurării proiectului de cercetare, dar nu mai mult de 5 ani, la sfârşitul cărora se poate solicita reînnoirea acesteia pe perioade succesive de câte 5 ani.

. 11. POSIBILITĂȚI ŞI LIMITE IN TRATAMENTUL CU OPIOIZI Liliana Tarau

Dr. med. Liliana Tarau Schmerz-und Palliativzentrum Wiesbaden
www.schmerzzentrum-wiesbaden.de

Slide 1



Slide 2



Slide 3



Slide 4



Slide 5



Slide 6

Posibilitäti si limite in tratamentul cu opioizi, in functie de:

- **Tipul de durere**: durere tumoralä, durere netumoralä, durere de tip nociceptiv, durere neuropaticä, mixed pain
- **Intensitatea durerii**
- **Profilul farmacologic** al opioizilor
- **Comorbiditate**
- **Interactiunea medicamentoasä** cu terapia de bazä („de casä“)
- **Alti factori** (virstä, sex, factori genetici)

- -

Slide 7

Tipul durerii: durerea tumoralä

- **Durerea determinatä per se de tumorä** (durerea osoasä si de periost, durerea neuropaticä, cea visceralä, durerea de pärti moi, durerea ischemicä, cefaleea prin cresterea presiunii l.c.r.)
- **Durerea determinatä iatrogen** (chimio-, radioterapie, operatii, medicamente)
- **Durerea asociatä bolii tumorale** (edem limfatic, herpes zoster, micoze, trombembolii)
- **Durerea independentä de tumorä** (cefalee, durere reumaticä sau artroticä, osteoporozä, fibromialgie, etc)

Slide 8

Tipul durerii: durerea netumoralä

- **Stäri algice severe:**
  - osteoporozä cu fracturä de corp vertebral
  - artrozä severä
  - failed back surgery syndrome
  - durerea fantomä, crps (complex regional pain syndrome) si alte dureri de tip neuropatic !!!

Slide 9

Tipul durerii: durerea netumoralä

- **Indicatia tratamentului opioid trebuie făcută cu foarte mult discernămînt, in special la pacienții „opioid-naivi“ şi la cei cu durere de tip neuropatic**

Sl
ide 10

Hiperalgezia indusă de opioid (OIH)

- Hiperalgezia observată in special in perioada de reducție a opioizilor (sfirsitul tratamentului), se poate manifesta şi in timpul tratamentului
- Ea este mediată de un mecanism celular distinct (dinorfina endogenă, sistemul glutamatergic, facilitarea descendentă)

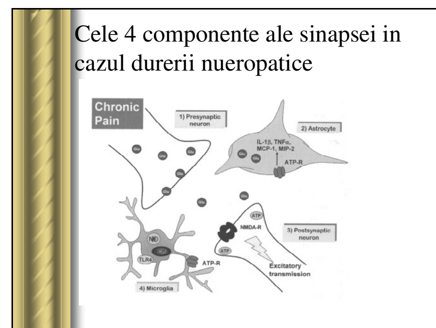
Sl
ide 11

Hiperalgezia indusă de opioid (OIH)

- Mecanismul celular al OIH este similar celui din durerea neuropatică şi celui al toleranței la opioizi

Sl
ide 12

Cele 4 componente ale sinapsei in cazul durerii nueropatice



Sl
ide 13

Rolul gliei in dezvoltarea tolerantei la morfină, respectiv a OIH

- Administrarea repetată de morfină duce la activarea microgliei si la eliberarea de citokine
- Propentoflina (suprimă activarea gliei) şi restabileşte răspunsul terapeutic la morfină
- (explică nereceptivitatea durerii neuropatice la morfină)

Sl
ide 14

Implicații clinice:
cum deosebim OIH de exacerbarea stării algice sau de toleranţa la opioid?

- OIH este de obicei de tip generalizat, in timp ce durerea neuropatică are o distribuție anatomică distinctă;
- OIH se intensifică paralel cu creşterea dozei de opioid;
- OIH este mult mai frecventă la morfină decît la metadonă
- Pacienții cu durere neuropatică sint mult mai susceptibili la dezvoltarea OIH decît cei cu durere de tip nociceptiv

Sl
ide 15

OIH si analgezia preemptivă

- Impotriva folosirii opioizilor ca unic agent in analgezia preemptivă vorbesc mai multe argumente:
- 1. Opioizi adminstrati intraoperativ in doze mari, pot activa mecanisme pronociceptive
- 2. Opioizii pot activa in mod paradoxal sistemul central glutamatergic

Slide 16

Cum putem ieşi din capcana OIH?

- **Reducînd doza de opioid** atunci cind după un timp de răspuns eficient la opioid se instalează o creştere a intensității durerii deşi in prealabil s-a crescut doza de opioid
- Asociind un **antagonist de receptor NMDA**
- Trecerea la alt opioid („rotation“)

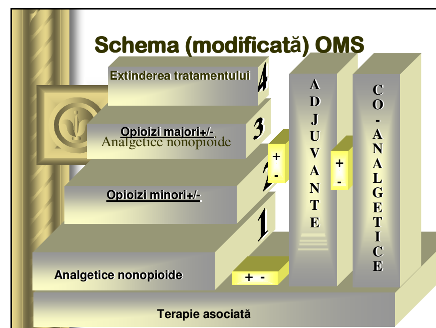
-Janren Mao 2008- Clinical Updates IASP

Slide 17

Posibilitäti si limite in tratamentul cu opioizi, in functie de:

- **Tipul de durere**: durere tumorală, durere netumorală, durere de tip nociceptiv, durere neuropatică, mixed pain
- **Intensitatea durerii**
- **Profilul farmacologic** al opioizilor
- **Comorbiditate**
- **Interactiunea medicamentoasă** cu terapia de bază („de casă")
- **Alti factori** (virstă, sex, factori genetici)

Slide 18



Slide 19

Co-Analgezice

= Medicamente,

care nu aparțin grupei de analgezice, dar care cresc efectul analgezicelor sau au un efect analgezic per se asupra unor forme specifice de durere

Slide 20

Co-Analgezice:

- **Antidepresive** ex.Amitriptylin, Doxepin, SSNRI
- **Antiepileptice** (ex. Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin)
- **Neuroleptice** (ex.Haloperidol, Neurocil)
- **Spasmolitice sau relaxante musculare** (ex. scopolamin, benzodiazepine, flupirtin)
- **Antiinflamatoare** (Cortizon)
- **Bisfosfonat**

Slide 21

Opioizi „minori“

Substanta activă	Doza zilnică	Durata de acțiune neretardat / retardat	
Tilidin	450-600 mg	4h	8-12 h
Tramadol	450-600 mg	4h	8-12 h
Dihidrocodein	360-540 mg		

Slide 22

Opioizi „majori“

Substanța activă	Doza unică (preparate retard)	Durata de acțiune
Morfina	10, 30, 60,100,200 mg	(8)-12-24 ore
Oxycodon	5, 10, 20, 40,80 mg	(8)-12 ore
Hydromorfon	4, 8, 16, 24 mg	12-24 ore
Buprenorfin	0,2, 0,4 mg Tb 5, 10, 20, 35, 52,5 70µg/h plasture	7 zile, respectiv 3,5 zile
Fentanyl	12, 25, 50, 75, 100µg/h plasture	3 zile

Slide 23

Opioizi + „Breakthrough Pain“

- Timp de instalare rapidă si durată de acțiune relativ scurtă;
- Dozaj: 1/6 din doza zilnică
- Exemple: Morfină, Oxycodon, Hydromorfon, Fentanyl – mod de administrare: tablete, lolly, spray nazal, picături, ampule buvabile, etc.
- Excepție: aplicarea subcutanată, intravenoasă; aplicarea intramusculară trebuie evitată (obsolet)

Slide 24

Posibilitäti si limite in tratamentul cu opioizi, in functie de:

- **Tipul de durere**: durere tumoralä, durere netumoralä, durere de tip nociceptiv, durere neuropaticä, mixed pain
- **Intensitatea durerii**
- **Profilul farmacologic** al opioizilor
- **Comorbiditate**
- **Interactiunea medicamentoasä** cu terapia de bazä („de casä“)
- **Alti factori** (virstä, sex, factori genetici)

- -

Slide 25

Tramadol

- Efectul analgetic este mijlocit de receptorul µ (enantiomerul +) şi de inhibarea re-uptake de serotonină şi noradrenalină (enantiomerul -)
- Cave: asocierea cu SSRI, SSNRI (Venlafaxin, Duloxetin), Litiu (pericol de declanşare a unui sindrom central de serotonină)

Slide 26

Morfina

- Largă utilizare, fiind cel mai vechi opioid folosit clinic
- Dezavantaje: metaboliți activi, ce se pot acumula; dezvoltarea OIH si toleranței la morfină; prurit; constipație

Slide 27

Oxycodon

- Instalarea efectului analgezic se produce la preparatele retardate după 1oră (3 ore la preparatele de morfină)
- Nu are metaboliți activi
- Biodisponibilatea este de 84%
- Efectele central nervoase, nausea si constipatia sint mai reduse decît la morfină
- Combinația cu naloxon (Targin) reduce si mai mult efectul constipant

Slide 28

Buprenorfina

- Agonist parțial cu cîteva particularități: ocupă foarte lent dar puternic receptorul μ; ocupă (în dozaj clinic obişnuit) puțini receptori μ
- Din acest motiv se poate asocia cu un agonist μ pur : asociere cu morfină in caz de breakthrough pain

Slide 29

Hidromorfon (Palladon®, Jurnista®)

- Agonist de receptor μ şi κ (mai puțin)
- Se leagă in cantitate redusă de proteinele circulante
- Nu are metaboliți activi
- Foarte bine tolerat de pacienții multimorbizi şi geriatrici

Slide 30

Posibilităti si limite in tratamentul cu opioizi, in functie de:

- **Tipul de durere**:
  - durere tumorală
  - durere netumorală
  - durere de tip nociceptiv
  - durere neuropatică
  - mixed pain
- **Intensitatea durerii**
- **Profilul farmacologic** al opioizilor
- **Comorbiditate**
- **Interactiunea medicamentoasă** cu terapia de bază („de casă“)
- **Alti factori** (virstă, sex, factori genetici)

--

Slide 31

Limite determinate de:

- Comorbiditatea psihică
- Insuficiența hepatică (exemplul tilidinei)
- Insuficiența renală
- Afecțiuni cardiace
- Afecțiuni gastro-intestinale (constipație, rezecții gastrice şi de intestin)

Slide 32

Posibilitäti si limite in tratamentul cu opioizi, in functie de:

- **Tipul de durere**: durere tumoralä
  durere netumoralä
  durere de tip nociceptiv
  durere neuropaticä
  mixed pain

- Intensitatea durerii

- Profilul farmacologic al opioizilor

- Comorbiditate

- Interactiunea medicamentoasä cu terapia de bazä („de casä")

- **Alti factori** (virstä, sex, factori genetici)

- -

Slide 33

Interacțiunea cu alte medicamente

- Toate medicamentele care interferează cu izoenzimele citocromului P450 pot influența durata de acțiune şi potența opioizilor:
  - medicamente ce cresc activitatea enzimatică: carbamazepina, barbiturat, meprobamat, griseofulvin, rifampicin
  - medicamente ce reduc activitatea enzimatică: alopurinol, fluoxetin,isoniazid, metoprolol,propranolol,metronidazol,omeprazol, anticoncepționale, fenilbutazona, verapamil,valproat

Slide 34

Posibilitäti si limite in tratamentul cu opioizi, in functie de:

- **Tipul de durere**: durere tumoralä
  durere netumoralä
  durere de tip nociceptiv
  durere neuropaticä
  mixed pain
- **Intensitatea durerii**
- **Profilul farmacologic** al opioizilor
- **Comorbiditate**
- **Interactiunea medicamentoasä** cu terapia de bazä („de casä“)
- **Alti factori** (virstä, sex, factori genetici)

- -

Slide 35

Opioizii la vîrstnici

- „Titrarea“ dozajului pentru a evita efecte secundare majore şi pericolul de cumulare
- O parte din tesutul metabolic activ se transformă adipos (de la 18 la 36%), metabolizarea hepatică şi eliminarea renală scad, proteinemia scade, volumul bătaie cardiac scade (cu 40%)

Slide 36

Opioizii – tratament in funcție de sex

- Agoniştii µ sînt mai potenți la bărbați decit la femeie, in schimb
- Sexul feminin are un răspuns terapeutic crescut la nivel de receptor κ

Slide 37



Slide 38

Pacienta D. T. 61 ani

- 2001 CA rectal operat; Anus praeter
- 2001 Metastaze hepatice
- 2006 rezectie de lob pulmonar superior drept
- 2007 03 Reconstructie de clapă mitrală
- 2007 05 und 12 Rezectie segmentală de plămin drept (metastaze)
- 2008 11 Herpes Zoster in dermatomul TH 3-5 drept

Slide 39

Pacienta D. T. 61 ani

- Durere la nivelul coastelor 8-10 pe partea dreaptă cu P. max. de-a lungul rebordului costal,cu caracter permanent apăsător si ințepător +
- Alodinie si hiperpatie in dermatoamele 3-5 drepte
- Alterarea somnului si stare de epuizare din cauza durerii

Sl
ide 40

Pacienta D. T. 61 ani

- Medicația antalgică: Oxycodon 20-0-30mg- a fost inlocuită de medicul de casă prin tilidină 2x100 mg si metamizol 2x15 picături
- Pacienta se prezintă de urgență datorită durerilor incoercibile

Sl
ide 41

Pacienta D.T. 61 ani

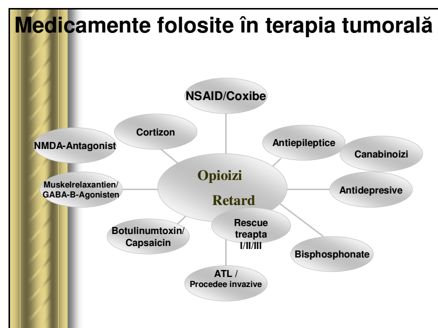
- Probleme: - Forma de durere (analiza corectă a durerii)
  - Alegerea opioidului
  - Dozajul
  - Medicatia „la nevoie"
  - Coanalgetice
  - Dozarea analgeticului (Metamizol)

Sl
ide 42

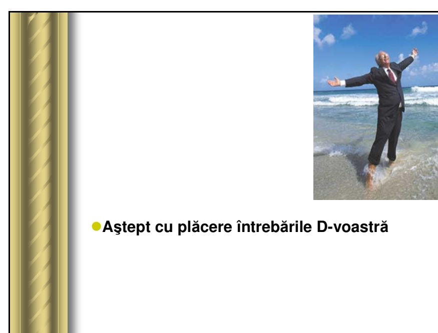
Pacienta D.T. 61 ani

- Cum ar putea arăta o terapie optimă in acest caz?
  Opioizi
  Coanalgetice
  +/- Nonopioizi OMS treapta 1
  Metode invazive da / nu
  Topice

Sl
ide 43



Sl
ide 44



Sl
ide 45

